Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Experimentell induzierte Cholesteatome am Mittelohr des Kaninchens

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WERNER METLITZKY
aus Burghausen

1984

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546514_0056

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Experimentell induzierte Cholesteatome am Mittelohr des Kaninchens

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WERNER METLITZKY
aus Burghausen

1984

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Steinbach
2. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Breuninger

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. BEGRIFFSBESTIMMUNG	1
II. GESCHICHTE UND THEORIE DER CHOLESTEATOMFORSCHUNG	4
1. Metaplasie-Theorie	4
2. Keimversprengungs-Theorie	5
3. Immigrations-Theorie	5
III. VERSCHIEDENE WACHSTUMSFORMEN DES PLATTENEPITHELS	8
1. Orthisch repetierendes Wachstum	8
2. Flächenhaftes Wachstum	8
3. Papilläres Wachstum	9
IV. ÜBERBLICK ÜBER DIE BISHERIGEN EXPERIMENTE ZUR CHOLESTEATOMERZEUGUNG	11
V. EIGENE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG	15
1. Versuchstiere	15
2. Reizsubstanzen	15
3. Operationsmethode	16
4. Histologische Darstellung	19
VI. MIKROSKOPISCHE BEFUNDE	20
1. Versuchsgruppe A	20
a) Versuchsdauer 2 Wochen	20
b) Versuchsdauer 4 Wochen	22
c) Versuchsdauer 6 Wochen	23
d) Versuchsdauer 8 Wochen	25
e) Versuchsdauer 12Wochen	27
f) Versuchsdauer 16Wochen	28

Seite

2. Versuchsgruppe B 29
a) Versuchsdauer 2 Wochen 29
b) Versuchsdauer 4 Wochen 30
c) Versuchsdauer 6 Wochen 33
e) Versuchsdauer 8 Wochen 34
f) Versuchsdauer 12 Wochen 36
g) Versuchsdauer 16 Wochen 37

VII. ERGEBNISÜBERSICHT 39

1. Versuchsgruppe A 39
2. Versuchsgruppe B 44

VIII. DISKUSSION 50

IX. ZUSAMMENFASSUNG 57

X. LITERATURVERZEICHNIS 58

I. BEGRIFFSBESTIMMUNG

Geschwulstartige Hohlbildungen epithelialer Herkunft bezeichnet man als Cholesteatome. Ihr meist kugelförmiger, zentraler Hohlraum ist von zwei Hüllen umgeben. Bindegewebe bildet die äußere Hülle. Diese wird Perimatrix genannt, ist von unterschiedlicher Dicke, gefäßreich und dient der Ernährung der darunterliegenden, gefäßlosen epithelialen Hülle, die aus mehrschichtigem, verhornendem Plattenepithel besteht und als Matrix bezeichnet wird.

Den zentralen Hohlraum eines Choesteatoms füllen abgestoßene, tote Hornlamellen aus dem verhornenden Matrix-Epithel aus. Sie sind zwiebelschalenartig angeordnet und mit Zelldetritus angefüllt. Cholesterinkristalle, die der Geschwulst ihren Namen gaben (Müller 1838), sind nicht immer anzutreffen und kommen, wie Zeroni erkannt hatte, im Mittelohrbereich auch bei Katarrhen und Schleimhauteiterungen vor. Zutreffender ist die Bezeichnung "Perlgeschwulst", die VIRCHOW (1855) dem kugeligen Gebilde wegen des perlmuttartigen Glanzes der dicht gepackten Hornlamellen gab, obwohl sie nur ein Bestandteil, wenngleich der charakteristische dessen, was wir Cholesteatom nennen, ist.

Die Cholesteatome im Bereich des Ohres, also Mittelohr-, Trommelfell- und äußeres Gehörgangscholesteatom sind wegen ihrer Häufigkeit klinisch am bekanntesten. Doch können Cholesteatome auch an anderen Stellen des Körpers auftreten, so z.B. in den ableitenden Harnwegen, den Weichteilen des Kopfes und in den weichen Hirnhäuten. Diese Cholesteatomlokalisation ist jedoch sehr selten und klinisch irrelevant.

Wie bereits angedeutet entstanden durch das wechselhafte Erscheinungsbild des Cholesteatoms zahlreiche Bezeichnungen verschiedener Autoren, wobei meist die Cholesteatomgenese zur Unterscheidung herangezogen wurde. Wie später noch angeführt ist, herrschen gerade in Bezug auf Entstehungsursache unterschiedliche Ansichten vor, was zu einer Vielzahl von Begriffen führte, die je nach Autor und Pathogeneseauffassung verschieden definiert wurden:

Am Beispiel der Bezeichnung PRIMÄRES CHOLESTEATOM sei die Willkürlichkeit der Termini dargestellt:
VIRCHOW prägte den Begriff 1855 für ein Cholesteatom, das auf dem Boden einer embryonalen Keimversprengung entsteht. Gleicher Meinung sind SCHWARTZE 1896, KÖRNER 1902, LINCK 1914, WITTMAACK 1918 und DANE 1955.
Eine Cholesteatombildung aus einer Metaplasie der Mittelohrschleimhaut bezeichnen WENDT 1875, POLITZER 1891, SCHMIEGELOW 1891 u.a. in gleicher Weise. Für ZERONI 1897 und DÖDERLEIN 1930 entsteht ein primäres Cholesteatom aus einer Epidermispapille. Für LEUTERT 1895 ist es die "Überkleidung der Paukenhöhle durch Plattenepithel, noch ehe sich eine Perlgeschwulst gebildet hat".
Eine Anhäufung trockener Epidermislamellen war für GRÜNBERG 1917 entscheidend. BROCK 1929 bezeichnet ein Cholesteatom als primär, wenn es ohne einen Defekt im Trommelfell entsteht.

GENUINE CHOLESTEATOME sollen sich nach WITTMAACK 1918, STEURER 1930 und ALBRECHT 1951 ohne vorhergehende Entzündungen allmählich, schleichend, entwickeln.

SEKUNDÄRE CHOLESTEATOME entstehen allgemein aus einem randständigen Defekt des Trommelfells hinten oben:
MANASSE 1917, WITTMAACK 1918, BERBERICH 1929, ALBRECHT 1931 u.a..

Einen angeborenen Tumor aufgrund epithelialer Keimversprengung bezeichnen MIKULICZ 1876, SCHWARTZE 1896, KOBRAK 1918 und MARX 1938 als CHOLESTEATOMA VERUM.

Beim CHOLESTEATOMA SPURIUM oder PSEUDOCHOLESTEATOM wandert Plattenepithel in das Mittelohr ein: KÖRNER 1914 und KOBRAK 1918.

Diesen Benennungen kommt heute nur noch historische Bedeutung zu, ebenso wie dem Versuch Cholesteatome in solche zu unterteilen, denen ein Trommelfelldefekt vorausgeht und solche, denen er nachfolgt.

SCHWARZ prägte 1966 neue Unterscheidungskriterien, indem er die Entstehungsursache unbeachtet ließ und dafür den Ort der Entstehung für eine Unterteilung heranzog: Shrapnell-, Tensa-, Gehörgangs- und Gehörgangswandcholesteatome. Aufgrund der Wachstumsart des Plattenepithels lassen sich noch zwei Untergruppen aufstellen: Einsenkungs- und papilläres Cholesteatom.

II. GESCHICHTE UND THEORIE DER CHOLESTEATOMFORSCHUNG

Wie bereits erwähnt, geht die Bezeichnung Cholesteatom auf JOHANNES MÜLLER (1838) zurück. Vor ihm gebrauchte CRUVEILHIER (1828) den Namen "tumeur perlie", dann VIRCHOW (1855) "Perlgeschwulst".

Zur Entstehung des Cholesteatoms sind drei Theorien entwickelt worden:

1. METAPLASIE-Theorie

Die Theorie der Cholesteatomentstehung durch Epithelmetaplasie geht davon aus, daß sich das einschichtige Epithel des Mittelohres in mehrschichtiges, verhornendes Plattenepithel umwandelt. Dabei entsteht durch die Abschilferung von Hornlamellen des typische Cholesteatom aus dem Mittelohrepithel.

GRUBER (1862) nahm als Auslöser dieser Metaplasie einen entzündlichen Reiz an. WENDT (1875) führte sie auf einen Trommelfelldefekt zurück, wodurch "äußere Schädlichkeiten" einwirken konnten. Dieser Auffassung stimmten STEINBRÜGGE (1880), KIESSELBACH (1887), SCHWARTZE (1901) und viele andere Autoren zu.

Theoretisch hielt auch LANGE (1925) diese Epithelumwandlung für möglich, bemerkte aber, daß hierfür der histologische Nachweis fehlte.

Die Möglichkeit der Cholesteatomgenese durch Metaplasie wurde von den meisten Autoren, wie HABERMANN (1889), BEZOLD (1890), EIGLER (1949), FRIEDMANN (1955), FERNANDEZ und LINDSAY (1960), SCHRÖER (1962) und SCHWARZ (1966) entschieden abgelehnt.

Obwohl auch heute noch der exakte histologische Nachweis der Cholesteatomentstehung durch Epithelmetaplasie fehlt, finden sich in der internationalen Literatur selbst in neuester Zeit noch Vertreter dieser Theorie, wie BEGLEY, McDONALD und WILLIAMS (1951), SADE (1977). Im deutschsprachigen Schrifttum ist diese Theorie bedeutungslos und gilt sozusagen als widerlegt.

2. KEIMVERSPRENGUNGS-THEORIE

Als Ursache der Entstehung eines Cholesteatoms nahm man ferner eine Versprengung von Epidermiskeimen an und zwar aus einer Abschnürung des Ektoderms der ersten Kiemenspalte.

Diese Theorie vertraten CRUVEILHIER (1829), MIKULICZ (1879), BOSROEM (1897), GOERKE (1901), ERDHEIM (1905), MANASSE (1917), MARX (1939) u.a..

1934 hielt LINDSAY die Keimversprengung für die häufigste Ursache, das Einwachsen von Plattenepithel für ungewiß. TUMARKIN (1938) maß den in der Paukenhöhle eingestreuten ektodermalen Zellinseln große Bedeutung zu. SERCER, ZDRAVIN (1953) und DANE (1955) glaubten nur an diese Theorie.

Als entschiedene Gegner dieser Theorie gelten LANGE (1925), WITTMAACK (1926), RÜEDI (1948) und SCHWARZ (1966). All diese Autoren haben in hunderten von kindlichen Felsenbeinen niemals die Anlage eines Mittelohrcholesteatoms beobachten können. Nur MÜNDNICH (1939) fand bei einem 10 Wochen alten Säugling bei völlig erhaltenem Trommelfell die Einlagerung von Epidermisinseln in der seitlichen Paukenwand mit einer Hornperle.

Von einer Untersuchung an der Mayo-Klinik ist bekannt, daß THANE und CODY zwischen 1963 und 1969 bei 483 Mastoidektomien, die durch Cholesteatome erforderlich wurden, nur in 2% der Fälle ein angeborenes Cholesteatom durch Keimversprengung fanden.

Somit gilt diese Theorie zwar als allgemein anerkannt, doch ist ihre Bedeutung für die Entstehung von Cholesteatomen nach Ansicht beinahe aller modernen Autoren sehr gering.

3. IMMIGRATIONS-THEORIE

Das Einwandern von Plattenepithel aus dem äußeren Gehörgang und Trommelfell in das Mittelohr, gilt als der wesentliche Schritt zur Cholesteatomentstehung nach dieser Theorie.

Diese Anschauung geht auf die Immigrationslehre von HABERMANN (1889) und BEZOLD(1890) zurück, die den histologischen Nachweis erbrachten, daß Epithel aus dem äußeren Gehörgang in das Mittelohr eindringen kann.

"Schlummernde Wachstumspotenzen" sollten laut EIGLER (1947), LANGE (1951) und SCHRÖER (1956) den wichtigsten Faktor bei der Cholesteatomentstehung darstellen, d.h., die Fähigkeit des Plattenepithels auf exogene Reize mit verstärkter Proliferation und Zapfenbildung zu reagieren.

Der chronischen Entzündung als Voraussetzung zur Entstehung von Cholesteatomen maßen MANASSE (1917), LANGE (1925), BERBERICH (1927), RÜEDI (1954) und SCHWARZ (1962) die größte Bedeutung bei, BEZOLD (1890) und WITTMAACK (1930) dem Auftreten von Unterdruck im Mittelohr bei Belüftungsstörungen. Für KELEMEN (1934) war das Vorhandensein traumatischer Einwirkungen ein bedeutender Faktor. Selbst die Wanderung des Plattenepithels durch ein intaktes Trommelfell hielt BERBERICH (1927) für möglich, wenn eine entzündlich-hyperplastische Paukenhöhlenschleimhaut vorliegt.

Für LANGE (1932) war ein bindegewebliches Polster entzündlicher Genese an der Shrapnell-Membran wichtig für das Einwandern des Plattenepithels ohne Trommelfellperforation.

Auf die Bedeutung dieses bindegewebigen Polsters weisen auch ALBRECHT (1933) und SCHWARZ (1966) hin, glauben jedoch auch an dessen Zustandekommen durch eine Persistenz embryonalen Füllgewebes.

Daß die Wachstumspotenz der Gehörgangsepidermis unterschiedlich ist, geben viele Autoren an. Die Bedeutung der papillären Randzone im Winkel zwischen Trommelfell und Gehörgang hebt besonders LANGE (1925) hervor, FLEISCHER (1953) die Epithelleiste an dieser Stelle.

SCHRÖER (1956) glaubt, daß die gesamte trommelfellnahe Epidermis eine Neigung zu vermehrtem Tiefen- und Papillenwachstum und sekundärer Hohlraumbildung besitzt. Er hält diese Fähigkeit für anlagebedingt.

Der sogenannte Cutisstreifen des Gehörgangs weist nach Meinung von LINK (1952) und KAUFFMANN (1959) eine außergewöhnliche Wachstumspotenz auf, die im Hautcharakter dieses Abschnittes begründet sein soll.

Die Epidermis der hinteren oberen Gehörgangswand hat nach EIGLER (1947/49), SCHRÖER (1957), LINK (1952) und RÜEDI (1971) eine besondere Vitalität. Selbst bei entzündungsfreier Submucosa beobachtete EIGLER hier vermehrtes Papillenwachstum.

Auf Untersuchungen von BEICKERT (1957), BURIAN und CANCURA (1959) gestützt, bestreitet SCHWARZ (1966) das Vorhandensein einer besonderen Wachstumspotenz der Gehörgangs- und Trommelfellepidermis.

Trotz dieser verschiedenen Anschauungen bleibt das krankhafte Wachstum des Plattenepithels zentraler Faktor und die Immigrationslehre gilt heute als die wichtigste und bedeutendste. Sie hat die anderen Entstehungstheorien zurückgedrängt, SCHWARZ spricht sogar von widerlegt. Vor allem die Tatsache, daß sich diese Theorie aus dem normalen, physiologischen Wachstumsverhalten des Plattenepithels erklären läßt, macht sie so einleuchtend.

III. VERSCHIEDENE WACHSTUMSFORMEN DES PLATTENEPITHELS

1. Orthisch repetierendes Wachstum

Als Schutzorgan hat das verhornende Plattenepithel einen ständigen Verschleiß an Zellen. Um diesen Zellverlust auszugleichen, werden ständig Zellen in den unteren Schichten des Epithels neu gebildet. Diese Regeneration hat ihren Ausgangspunkt im Stratum basale, wo durch Mitosen neue Zellen entstehen, die senkrecht zur Basalmembran zur Oberfläche hinwandern, verhornen, absterben und dann als Hornschuppen abgestoßen werden.

Da die neugebildeten Zellen immer senkrecht zur Basalmembran nach der Oberfläche zustreben, kann dieses Verhalten eine Hornperle erzeugen, wenn sich an einer Stelle die Haut nischenartig einstülpt. Dann wandern die verhornenden Zellen zur Mitte der epithelausgekleideten Einsenkung und stoßen ihre toten Zellen in diese ab. Durch die enge Öffnung ist der Zelltransport oft völlig unterbrochen, was zum zentralen Hornschuppenstau führt, da ja der Zellfluß unvermindert anhält. Auf diese Weise kann aus den sich zentral stauenden Hornschuppen eine Hornperle entstehen.

SCHWARZ (1966) fand relativ häufig solche Einsenkungen in der Pars flaccida und Pars tensa des Trommelfells.

2. Flächenhaftes Wachstum

Das flächenhafte Epithelwachstum dient der Überbrückung von Epidermisdefekten, wobei gefäßreiches Granulationsgewebe als Unterlage zuerst die Wunde ausfüllt. Diese bindegewebige Unterlage stellt die Ernährung des gefäßlosen Epithels sicher, das sich bei der Defektdeckung von den Wundrändern über das Granulationsgewebe schiebt und so die Wunde verschließt.

Bereits HABERMANN (1889) und BEZOLD (1890) erkannten die Bedeutung dieser Wachstumsform für die Cholesteatomentstehung, wenn bei Trommelfelldefekten nach chronischen Mittelohrentzündungen flächenhaftes Epithel zum Defektverschluß in das Mittelohr einwandert. Da im engen Mittelohrraum der Abtransport der abgestoßenen, verhornenden Epithelzellen schwierig ist, kann das eingedrungene Epithel Hornperlen bilden.

3. Papilläres Wachstum

Um eine Oberflächenvergrößerung zu erreichen, senkt sich das Plattenepithel papillen- und zapfenförmig in das Corium, wodurch die Nährstoffversorgung des gefäßlosen Epithels verbessert wird.

Die Ursache für das massive Tiefenwachstum des Epithels mit pathologischer Einsenkung von Epithelzapfen bis tief in das Bindegewebe hinein ist noch ungeklärt.

Die Pathogenese kann als eine Verhornungsanomalie, entzündliche Reaktionen des Bindegewebes oder Strukturveränderungen an der Epithel-Bindegewebegrenze gedeutet werden. Dieses papilläre Wachstum besteht bei vielen Erkrankungen der äußeren Haut.

SCHWARZ (1966) erkannte, daß der Konsistenz des Bindegewebes überragende Bedeutung zukommt. Eine gut ausgebildete Basalmembran ist eine unüberwindbare Schranke für das Epithel. Wird durch entzündliche Reaktionen des Bindegewebes die Zahl der Kapillaren vermehrt, ihr Lumen erweitert, finden sich außerdem Infiltrate von Lymphozyten, Makrophagen und Leukozyten, so führt dies zu einer Auflösung der Basalmembran. Jetzt können sich epitheliale Zapfen tief in das Bindegewebe einsenken und bei entsprechender Form, großem Lumen in der Tiefe und enger Öffnung, die Ausschleusung von Hornlamellen zur Oberfläche unterbinden. Damit entsteht eine mit Hornlamellen angefüllte Perlgeschwulst.

Daß pathologisches Tiefenwachstum des Plattenepithels die typische Entstehung von Cholesteatomen bewirkt, erkannten schon KESSEL (1869), HABERMANN (1869) und MANASSE (1917). Auch SCHWARZ (1966) wies auf die überragende Bedeutung des papillären Wachstums des Plattenepithels bei der Cholesteatomgenese hin, da dieses keine bestimmten räumlichen Verhältnisse oder ungünstige Abflußbedingungen benötigt.

IV. ÜBERBLICK ÜBER DIE BISHERIGEN EXPERIMENTE ZUR CHOLESTEATOMERZEUGUNG

Eine kurze Übersicht soll die Methoden der Cholesteatomerzeugung in früheren Experimenten kurz aufzeigen:

1. Reizung der Gehörgangsepidermis durch verschiedene Reizsubstanzen bei

   a) Perforation des Trommelfells
   (BERBERICH, SCHRÖER, HOSHIYA)

   b) intaktem Trommelfell
   (BERBERICH, OHTA, SCHRÖER, HOSHIYA, KAUFFMANN, BAYER, GRÜNINGER, HOLLAND)

   Bei diesen Experimenten sollte der Einfluß der Reizfaktoren auf das Wachstum des Plattenepithels geklärt werden sowie die Tatsache, ob das Plattenepithel durch eine Perforation im Trommelfell in das Mittelohr einwächst oder sogar intaktes Trommelfell durchdringen und dann Cholesteatome erzeugen kann.

2. Mittelohrschleimhautreizung durch Reizsubstanzen bei intaktem Trommelfell
   (BERBERICH, TADAKI, FRIEDMANN, HOSHIYA, NOGUCHI, SCHRÖER, KAUFFMANN, RÜEDI)
   Durch die Ausbildung einer Mittelohrentzündung sollten hier Cholesteatome erzeugt werden.

3. Reizung von Gehörgangsepidermis und Mittelohrschleimhaut bei intaktem Trommelfell
   (SCHRÖER)
   Etwaige Wechselwirkungen zwischen Mittelohrentzündung und induziertem Epithelwachstum sollten hier überprüft werden.

4. Reizung der Gehörgangsepidermis und gleichzeitige Verödung der Tuba auditiva bei intaktem Trommelfell (SCHRÖER)
   Der Einfluß einer Mittelohrbelüftungsstörung bzw. eines möglichen Unterdruckes im Mittelohr sollten hier Aufschluß über die Entstehung von Cholesteatomen geben.

1928 übte BERBERICH einen chronischen Reiz auf die Gehörgangswand bei Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen aus, indem er wiederholt kalten oder heißen Teer, Granugenol und Scharlachrotöl in den äußeren Gehörgang einbrachte. Bei einem Teil der Tiere hatte er vorher eine Parazentese vorgenommen. Dabei stellte er regelmäßig Cholesteatomentwicklungen im äußeren Gehörgang und im Mittelohr fest, wenn bei perforiertem Trommelfell kalter oder heißer Teer den Reiz auslöste. Bei Verwendung von kaltem Teer und intaktem Trommelfell ließen sich nur Gehörgangscholesteatome erzeugen, bei heißem Teer auch im Mittelohr. Bei Granugenol oder Scharlachrotöl traten trotz Parazentese keine Cholesteatome auf.

So konnte er feststellen, daß chronische intensive Reize ein Tiefenwachstum des Epithels bewirken und durch eine Perforation des Trommelfells, oder bei starkem Reiz auch ohne diese, Cholesteatome im Mittelohr entstehen können.

1932 hatte TADAKI Kaninchen Steinkohlenteer in die Paukenhöhle gespritzt, wodurch er eine chronisch-proliferative Entzündung der Mittelohrschleimhaut bewirkte. Cholesteatome entstanden im äußeren Gehörgang.

HOSHIYA goß 1935 wiederholt ein Gemisch aus Steinkohlenteer, Olivenöl und Pityrolum absolutum in den äußeren Gehörgang oder spritzte es unter die Gehörgangshaut bzw. durch das Trommelfell in das Mittelohr von Mäusen und Kaninchen.
Die Reizsubstanz rief eine hyperplastische Otitis media mit Cholesteatomen im Gehörgang und im Mittelohr hervor.

Er nahm an, daß eine Epithelimmigration in die Paukenhöhle nur bei randständiger Perforation des Trommelfells erfolgen könne.

Gehörgangsepithel implantierte 1936 NOGUCHI in die Pauke von Kaninchen. Der dabei beobachteten Mittelohreiterung schrieb er die Entwicklung von Cholesteatomen zu.

Die Applikation von Olivenöl und einer Lösung von 3 - 4 Benzpyren in Olivenöl 0,5 - 1%ig erbrachte bei Kaninchen Gehörgangscholesteatome, wie OHTA 1940 beobachtete.

FRIEDMANN berichtete 1955 von akuten Mittelohrentzündungen bei Meerschweinchen, denen er verschiedene Bakterienkulturen in das Mittelohr gespritzt hatte. Er erkannte einen Zusammenhang zwischen Erregerart und daraus sich entwickelnder Otitis media, die unter Umständen sogar zu Trommelfellperforationen führte, wobei es zum Einwachsen des Plattenepithels aus dem äußeren Gehörgang in das Mittelohr kam.

Starkes Tiefenwachstum der Epidermis mit Cholesteatombildung in Trommelfellnähe beschrieb SCHRÖER 1957, nachdem er 16 Monate lang Kaninchen wöchentlich einmal Olivenöl oder Benzpyren-Crotonöl in den äußeren Gehörgang eingeträufelt hatte. Dabei betrachtete er eine hyperplastische, lockere Mittelohrschleimhaut und einen randständigen Trommelfelldefekt als Voraussetzung für die Epitheleinsprossung in das Mittelohr. Bei intaktem Trommelfell konnte er durch die Verödung der Tube ebenfalls Cholesteatome erzeugen.

1962 brachte er in einem weiteren Versuch steriles Talkum in die retro-aurikulär eröffneten Bullae von Meerschweinchen ein, denen er teilweise noch die trommelfellnahe Epidermis mit 3 - 4 Benzpyren zur Reizverstärkung einpinselte. Starke Plattenepithelwucherungen im äußeren Gehörgang und zum Teil auch im Trommelfell war bei fast allen Tieren zu beobachten.

Bei einem Drittel der Tiere war sogar Epithel durch das intakte Trommelfell in die Paukenhöhle eingewachsen. Die Epithelimmigration durch das intakte Trommelfell hielt SCHRÖER besonders bei chronisch-entzündlich veränderter Mittelohrschleimhaut für gegeben.

1959 untersuchte KAUFFMANN die Bedeutung des sogenannten Cutisstreifens. Dabei wurde die Epidermis des äußeren Gehörganges von Meerschweinchen mit 3 - 4 Benzpyren gereizt. Bei einem Teil der Tiere war vorher der Cutisstreifen operativ entfernt worden. Sie beobachtete bei allen Tieren mit erhaltenem Cutisstreifen Cholesteatombildungen, während solche bei den anderen Tieren nur fallweise vorkamen. Daraus folgerte KAUFFMANN eine erhöhte Wachstumspotenz des Cutisstreifens und dessen Bedeutung zur Cholesteatomgenese.

Ebenfalls bei Meerschweinchen provozierte RÜEDI 1960 eine mäßige Otitis media mit Cholesteatombildung im Mittelohr bei intaktem Trommelfell durch Eröffnung der Bullae und Einbringung eines Gemisches aus Talkum und Fibrin an der Innenseite des Trommelfells. Hierbei brachen die Cholesteatome zum Teil von der Trommelfellepidermis in den äußeren Gehörgang durch.

Ausgeprägtes Tiefenwachstum der trommelfellnahen Epidermis mit Cholesteatomen konnte BAYER 1976 erzeugen, nachdem er in den äußeren Gehörgang mit 1/10 n NaOH oder 1/10 n HCl getränkte Marbagelanstücke eingebracht hatte.

1977 führte GRÜNINGER einen ähnlichen Versuch durch. Er reizte das trommelfellnahe Epithel des äußeren Gehörgangs mit Marbagelan, Tris/HCl - Puffer oder Histoacryl. Die massive Verdickung des äußeren Gehörgangsepithels und die Ausbildung von Cholesteatomen schrieb er der langandauernden ständigen Einwirkung (6 Monate) der Reizsubstanzen zu.

HOLLAND untersuchte 1978 den vorderen Gehörgangstrommelfellwinkel bei Kaninchen. Er konnte in keinem Fall ein Cholesteatom durch die verwendeten Reizsubstanzen Talkum, Histoacryl und Marbagelan provozieren, stellte auch nur geringes Tiefenwachstum des Epithels fest.

V. EIGENE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG

1. Versuchstiere

Die Versuche wurden an Kaninchen durchgeführt, da bei ihnen Anatomie und Histologie des äußeren Gehörgangs und des Mittelohres den menschlichen Verhältnissen stark ähneln. Für die unten angeführten Experimente wurden 47 Kaninchen herangezogen. Da 4 Tiere nicht mehr aufgefunden werden konnten, standen für die Untersuchung nur noch 43 Gehörgänge zur Verfügung. Die übrigen wurden für eine parallel laufende Untersuchung mit ähnlicher Thematik verwendet (VGL. A. BRUMMER: "Zur Cholesteatomentstehung unter dem Einfluß von Reizsubstanzen im Recessus epitympanicus im Tierexperiment; Med. Diss. Tübingen 1982)

Die Versuchstiere waren äußerlich gesund und hatten keine entzündeten äußeren Gehörgänge. Die Ernährung erfolgte während der Versuchsdauer mit Wasser und dem üblichen Mischfutter.

2. Reizsubstanzen

Folgende Substanzen wurden zur Cholesteatomerzeugung verwendet:

Versuchsreihe A: Knochenwachs

Hierbei wurde Knochenwachs der Firma Ethicon verwendet. Es handelt sich um eine Mischung aus Bienenwachs und Isopropylpalmitat.
Am Eingang des Recessus epitympanicus wurden kleine Stückchen des Materials deponiert.

Versuchsreihe B: Paraffinum subliquidum

Dünnflüssiges Paraffin ist eine gereinigte Mischung flüssiger, gesättigter Kohlenwasserstoffe aus Erdöl. Durch die Pars flaccida des Trommelfells wurden ca. 0,1 - 0,2 ml Paraffin in das Mittelohr injiziert.

Die Reizsubstanzen hatten eine zweifache Wirkung: Sie sollten erstens Mittelohr und Recessus epitympanicus voneinander trennen und dadurch die Belüftung des Recessus epitympanicus behindern und zweitens einen milden, lang anhaltenden Reiz entfalten, was durch die geringe Resorbierbarkeit beider Materialien gewährleistet ist.

3. Operationsmethode

In die laterale Ohrvene wurden den Versuchstieren zunächst Evipan-Na^{R} (ca. 20 ml/kg Körpergewicht) injiziert. Die anschließende Narkose erfolgte durch einen mit Äther getränkten Wattebausch, wobei während des gesamten operativen Eingriffs durch wiederholtes Ätherauftropfen eine genügende Narkosetiefe erreicht wurde. 2 ml 0,5%iges Xylocain^{R} mit 1 : 250 000 Adrenalinzusatz wurde zusätzlich als Lokalanästhetikum ins Operationsgebiet infiltriert.

Zunächst wurden alle Haare vom Ohrlöffelansatz bis zum lateralen Augenwinkel sorgfältig abrasiert. Durch eine Inzision von ca. 3 - 4 cm Länge über dem knorpeligen Gehörgangsansatz und anschließender stumpfer Verdrängung der Muskulatur, wurde der Gehörgang dargestellt. Die quere Durchtrennung des Knorpelschlauchs am Übergang zum knöchernen Gehörgang und seine Abspreizung machte das Trommelfell frei zugänglich. Unter dem Operationsmikroskop wurde nun weiter operiert.

Bei den Versuchstieren der Gruppe A wurde jetzt mit dem Skalpell ein ca. 1,5 cm langer und 0,5 cm breiter, am Trommelfell gestielter, tympano-meataler Lappen am Dach des Gehörgangs umschnitten, vorsichtig mit dem Raspatorium vom Knochen gelöst und nach unten auf das Trommelfell geschoben.

Mit einer kleinen Häkchensonde konnte nunmehr die Pars flaccida des Trommelfells durchstoßen werden, so daß eine wenige Millimeter große Öffnung entstand. Sodann wurde mit der Häkchensonde der Amboß aus seiner Verbindung zum Hammer und Steigbügel herausgelöst und durch die Öffnung entfernt. Einige Ambosse waren zu schwierig zu entfernen und wurden belassen.

Nun war genügend Raum für die Plazierung des Knochenwachses am Eingang zum Recessus epitympanicus. Dieses wurde in kleinen Stückchen in Form einer Mauer aufgeschichtet, wobei auf einen möglichst engen Kontakt zum Epithel des Recessus epitympanicus Wert gelegt wurde. So konnte der Recessus epitympanicus mit einem Wall abgeschottet werden. Sodann wurde die Trommelfellöffnung mit einem aus dem knorpeligen Gehörgang herausgeschnittenen Knorpelstückchen passend verschlossen und der tympano-meatale Cappe wieder sorgfältig darüber ausgebreitet, um einen dichten Abschluß des Mittelohres zum äußeren Gehörgang zu erreichen. Abschließend wurden der knorpelige Gehörgang, die Muskulatur und die Haut vernäht.

Bei den Versuchstieren der Gruppe B wurden nach der Darstellung des Trommelfells, wie oben erwähnt, am oberen hinteren Trommelfellrand durch dieses ca. 0,2 ml Paraffinum subliquidum mittels einer Injektionskanüle injiziert. Sodann wurden Gehörgang, Muskulatur und Haut verschlossen.

Die Tiere überstanden die Operation gut, machten einen gesunden Eindruck und zeigten normales Verhalten. In zwei Versuchsgruppen wurden je 6 Untergruppen gebildet, die jeweils aus 3 bzw. 4 Ohren bestanden, so daß aus den 43 operierten Ohren 6 Gruppen gebildet werden konnten. Nach 2, 4, 6, 8, 12 und 16 Wochen wurden die Tiere dieser Gruppen jeweils getötet.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über alle durchgeführten Experimente:

Tabelle 1 (Übersicht)

1. Versuchsgruppe A Reizsubstanz: Knochenwachs

Laufende Nummer	Ohrnummer	Verweildauer
1	10 li	2 Wochen
2	23 li	2 Wochen
3	39 li	2 Wochen
4	1 re	4 Wochen
5	28 li	4 Wochen
6	31 li	4 Wochen
7	839 re	4 Wochen
8	3 li	6 Wochen
9	14 re	6 Wochen
10	32 li	6 Wochen
11	834 li	6 Wochen
12	7 li	8 Wochen
13	30 li	8 Wochen
14	835 li	8 Wochen
15	835 re	8 Wochen
16	19 re	12 Wochen
17	21 li	12 Wochen
18	24 li	12 Wochen
19	36 li	16 Wochen
20	38 li	16 Wochen
21	833 li	16 Wochen
22	836 li	16 Wochen

2. Versuchsgruppe B Reizsubstanz: Paraffinum subliquidum

Laufende Nummer	Ohrnummer	Verweildauer
23	8 li	2 Wochen
24	23 re	2 Wochen
25	39 re	2 Wochen

Laufende Nummer	Ohrnummer	Verweildauer
26	1 li	2 Wochen
27	4 re	4 Wochen
28	28 re	4 Wochen
29	34 re	4 Wochen
30	18 li	6 Wochen
31	837 li	6 Wochen
32	840 li	6 Wochen
33	840 li	6 Wochen
34	30 re	8 Wochen
35	35 li	8 Wochen
36	838 re	8 Wochen
37	838 li	8 Wochen
38	12 li	12 Wochen
39	17 li	12 Wochen
40	33 re	12 Wochen
41	22 re	16 Wochen
42	25 li	16 Wochen
43	25 re	16 Wochen

4. Histologische Darstellung

Die Bullae wurden zusammen mit einem Stück des äußeren Gehörganges nach der Tötung der Tiere aus dem Schädel präpariert. Danach wurden sie in 5%iger Formalinlösung eine Woche fixiert. Die Entkalkung der Präparate geschah in Titriplex-III-Lösung (Äthylendiaminotetraessigsäure-Dinatriumsalz; EDTA) während 4 Monaten. Die Einbettung in Paraplast geschah nach Durchlauf der aufsteigenden Alkoholreihe, des Benzoesäuremethylesters und des Benzols.

30 Schnitte von je 5 Mikrometern Dicke aus verschiedenen Schichten wurden von jedem Präparat angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt und mikroskopisch ausgewertet.

VI. MIKROSKOPISCHE BEFUNDE

1. Versuchsgruppe A Reizmittel: Knochenwachs

Versuchsdauer 2 Wochen, 3 Versuchsohren
(10 li, 23 li, 39 li)

Allgemein:

Bei allen drei Ohren weist der äußere Gehörgang eine excessive Proliferation sowohl des Epithels als auch des Bindegewebes auf, wobei es zur Zapfenbildung kommt und zum Verschluß des äußeren Gehörgangs. Ebenso finden sich vereinzelt Blutkoagel und entzündliche Infiltrate sowie beginnende Knochenarrosionen. Die laterale Atticwand zeigt geringe Epitheleinsenkungen und ist überall entzündlich verändert. Epithel und Bindegewebe sind mäßig verdickt und stark entzündlich infiltriert.

Das Trommelfell weist im Bereich der Pars flaccida und Pars tensa eine mäßige Verdickung mit entzündlicher Infiltration auf. Der vordere Trommelfellrand erweist sich als reizärmer, jedoch nie reizlos.

Im Recessus epitympanicus zeigen zwei Präparate eine nur gering gereizte Schleimhaut (10 li, 23 li), während eines (39 li) die Zeichen einer excessiven Entzündung trägt.

Im Mittelohr ist die Schleimhaut dieses Präparates stark entzündlich verändert, während bei den anderen Ohren nur eine mäßige Verdickung und entzündliche Infiltration festgestellt werden kann.
Je ein Cholesteatom ist im äußeren Gehörgang der Präparate 10 li und 23 li anzutreffen.

Besonderheiten:

10 li: Im Bereich der lateralen Atticwand sieht man ein Cholesteatom, das beginnt, sich in die Pars flaccida des Trommelfelles einzusenken und deren Epithel verdrängt. Der Hammer ist von Entzündungszellen umgeben.

Obwohl die Außenseite des Trommelfelles entzündlich infiltriert und verdickt ist, zeigt das Epithel des dem Mittelohr zugewandten Teiles keine pathologischen Veränderungen.

23 li: Zwischen bedeckendem Epithel und der knöchernen lateralen Atticwand im Bereich des äußeren Gehörgangs sitzt ein Cholesteatom. Bereits nach dieser kurzen Versuchsdauer sind hier und in der Pars flaccida ausgeprägte Gefäßproliferationen sichtbar. Im Mittelohr ist die Schleimhaut verbreitert, vor allem die Bindegewebeschicht.

Abb. 1 (Nr. 23 li, HE, 50-fach)

39 li: Hier fallen vor allem die excessiven Entzündungszeichen in allen Bereichen des Präparates auf. Besonders eindrucksvoll ist die Abkapselung des eingebrachten Knochenwachses durch Granulozyten.

1. Versuchsgruppe A Reizmittel: Knochenwachs

Versuchsdauer 4 Wochen 4 Versuchsohren
(1 re, 839 re, 28 li, 31 li)

Allgemein:

Der äußere Gehörgang zeigt bei allen vier Ohren eine massive entzündliche Infiltration, jedoch sind nur zwei Gehörgänge zugeschwollen und weisen Zapfenbildung auf (839 re, 1 re), während die beiden übrigen nur mäßig verdickt sind. Deutliche Knochenarrosionen sind überall sichtbar. Die laterale Atticwand trägt deutliche Entzündungszeichen und Epitheleinsenkungen, die in zwei Fällen sogar die Mittelohrschleimhaut erreichen (839 re, 1 re).

Das Trommelfell ist im Bereich der Pars flaccida und Pars tensa in allen Fällen verdickt und aufgequollen und trägt Zeichen einer Entzündung, was auch auf den vorderen Trommelfellrand zutrifft.

Im Recessus epitympanicus erkennt man stark entzündliche Infiltrate, mit jedoch nur in zwei Fällen starkem Aufquellen des Bindegewebes (1 re, 839 re), das Epithel erscheint normal.

Die Mittelohrschleimhaut weist in allen Präparaten entzündliche Infiltrate auf, erscheint in zwei Fällen stark verbreitert (839 re, 1 re), ansonsten liegt nur eine mäßige Verdickung vor.
Zwei Cholesteatome finden sich bei Ohr 839 re.

Besonderheiten:

839 re: Ein zugeschwollener äußerer Gehörgang mit epithelialer Zapfenbildung prägt dieses Präparat. Die zwei Cholesteatome im äußeren Gehörgang verdrängen den Knochen. Es ist die eingelegte Knorpelscheibe sichtbar, sowie eine reiche Gefäßneubildung in der Pars flaccida. Die Mittelohrschleimhaut ist mäßig verdickt, jedoch stark entzündlich infiltriert.

1 re: Auch hier ist der äußere Gehörgang zugeschwollen mit excessiven entzündlichen Infiltrationen. In der lateralen Atticwand sieht man Epitheleinsenkungen. Im Mittelohr gruppieren sich Granulocyten um das eingelegte Knochenwachs.

31 li: Besonders fällt hier die Gefäßneubildung im Bereich der Pars flaccida auf. Granulationsgewebe umgibt das Knochenwachs und verbackt es mit dem Hammer. Kennzeichnend ist die Zartheit aller Strukturen, trotz teilweise massiver entzündlicher Infiltrate.

28 li: Dieses Präparat zeigt auch nur mäßige Verdickungen der Strukturen bei geringen entzündlichen Infiltrationen.

1. Versuchsgruppe A — Reizmittel: Knochenwachs

Versuchsdauer 6 Wochen — 4 Versuchsohren (14 re, 3 li, 32 li, 834 li)

Allgemein:

Bei allen vier Ohren fällt im äußeren Gehörgang die Zapfenbildung des Epithels auf, in drei Fällen ist er zugeschwollen.
Schwere Entzündungsreize und Knochenarrosionen sind überall festzustellen. Die laterale Atticwand weist bei allen Präparaten eine Einsenkung des Gehörgangsepithels auf, wobei sogar in einem Fall der Durchbruch in den Recessus epitympanicus auffällt (3 li).

Im Trommelfell ist die Pars flaccida überall deutlich verbreitert, sowohl im Bereich des Epithels, als auch im submukösen Bereich, die beide auch Granulocyteninfiltrationen erkennen lassen. Die Pars tensa ist bei einem Ohr zart und reizlos (32 li), ansonsten mäßig bis stark verdickt und entzündlich infiltriert. Der vordere Trommelfellrand ist allgemein entzündet und mäßig bis stark verbreitert.

Im Recessus epitympanicus sind bei allen Ohren dieser Gruppe starke Granulozytenansammlungen feststellbar und Aussprossungen von Granulationsgewebe um das eingebrachte Knochenwachs.
Das Mittelohr erscheint bei zwei Ohren nahezu reizlos mit nur geringer Verdickung von Epithel und Submucosa (14 re, 32 li). Die beiden anderen Präparate weisen eine starke Verbreiterung vor allem der Submucosa auf mit excessiven Entzündungszeichen. Hier findet man auch Becherzellen.

Cholesteatome finden sich hier im äußeren Gehörgang. Vier bei Präparat 3 li, eines im Präparat 14 re. Ohr 3 li zeigt neben einem Atticcholesteatom noch zwei im Recessus epitympanicus.

Besonderheiten:

3 li: Dieses Präparat zeigt den Durchbruch von Epithel und Cholesteatomen aus dem äußeren Gehörgang in den Recessus epitympanicus. Besonders auffallend ist die nur geringe Entzündung und Verdickung der Mittelohrschleimhaut, während im Recessus epitympanicus alle Zeichen einer excessiven Entzündung zu sehen sind. Das eingebrachte Knochenwachs ist kaum noch zu erkennen, Granulationsgewebe beherrscht das Bild.

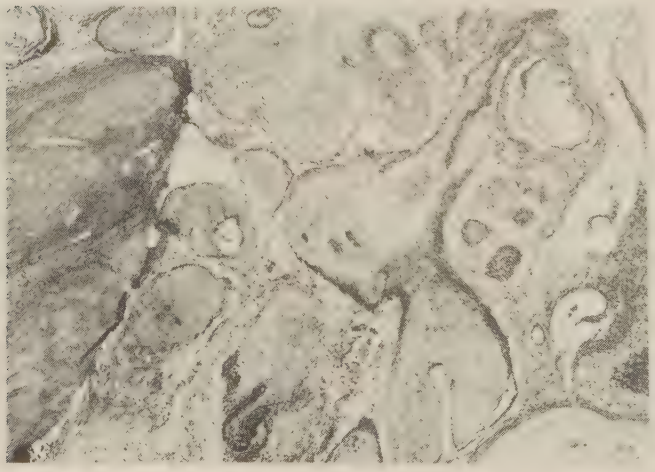

Abb. 2 (Nr. 3 li, HE, 50 fach)

32 li: Deutlich ist hier zu sehen, wie Granulationsgewebe das noch verbliebene Knochenwachs umgibt. Das in unmittelbarer Nähe der lateralen Atticwand gelegene Epithel weist eine starke Hyperplasie mit Tiefenwachstum der Plattenepithelleisten auf.

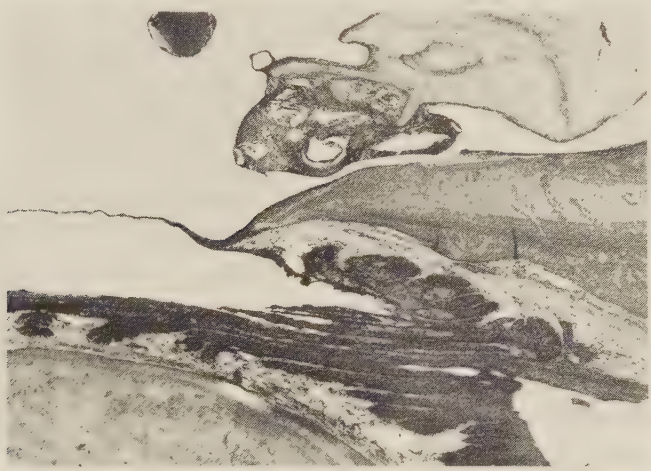

Abb. 3 (Nr. 32 li, HE, 30-fach)

14 re: Die eingelagerte Knorpelscheibe ist gut zu sehen, ebenso die Einsenkung von Epithel mit Zapfenbildung in der lateralen Atticwand.

1. Versuchsgruppe A — Reizmittel: Knochenwachs
Versuchsdauer 8 Wochen — 4 Versuchsohren
(7 li, 30 li, 835 li, 835 re)

Allgemein:

Während bei zwei Ohren die äußeren Gehörgänge eine starke Verdickung von Epithel und Submucosa aufzeigen (7 li, 835 li), sind die beiden anderen nur mäßig verbreitert. Der Knochen weist überall starke Arrondierungen auf.

Die laterale Atticwand ist nur bei zwei Ohren sicher zu beurteilen, weist hier Einsenkungen auf und ist allgemein verdickt.

Das Trommelfell ist im Bereich der Pars flaccida verdickt und entzündlich infiltriert, die Pars tensa bei zwei Präparaten reizlos und zart (7 li, 835 re), bei den anderen leicht verdickt und geringgradig entzündet. Der vordere Trommelfellrand zeigt eine mäßige Verdickung bei geringen Entzündungszeichen.

Der Recessus epitympanicus ist nur bei zwei Ohren zu beurteilen (7 li, 835 li). Im Präparat 7 li sind Epithel und Submucosa stark verdickt, viele Granulozyten befinden sich im Lumen. Das andere Präparat erscheint nahezu reizlos mit einer nur geringen Verdickung der Schleimhaut.

Die Mittelohrschleimhaut ist in allen Präparaten nur mäßig verbreitert, Rundzelleninfiltrate kommen gelegentlich in der Submucosa vor.

Je ein Cholesteatom findet man im äußeren Gehörgang bei allen Tieren.

Besonderheiten:

7 li: Excessive Entzündung im äußeren Gehörgang und Recessus epitympanicus mit einem Cholesterincholesteatom in der lateralen Atticwand. Auffallend die nur gering verdickte und entzündete Mittelohrschleimhaut.

30 li: Schwach entzündetes Ohr mit Ausbildung von Granulationsgewebe um das eingebrachte Knochenwachs.

835 li: Bei diesem Präparat sind nur das reizlose Mittelohr und der stark entzündete äußere Gehörgang sicher zu beurteilen.

835 re: Auch hier kann nur das reizlose Mittelohr und der mäßig entzündete äußere Gehörgang sicher beurteilt werden.

1. Versuchsgruppe A — Reizmittel: Knochenwachs
   Versuchsdauer 12 Wochen — 3 Versuchsohren (19 re, 21 li, 24 li)

Allgemein:

Im äußeren Gehörgang sieht man nur noch bei einem Tier eine mäßige Verbreiterung des Gehörgangsepithels. Die beiden anderen Ohren erscheinen reizlos.

Das Trommelfell ist im Bereich der Pars tensa und des vorderen Trommelfellrandes zart und reizlos. Die Pars flaccida erscheint geringgradig verbreitert mit wenig Rundzellinfiltrationen im Bindegewebe.

Im Recessus epitympanicus sieht man bei einem Ohr noch leichte Entzündungszeichen mit einer mäßigen Verbreiterung der Schleimhaut (21 li). Die anderen Ohren dieser Gruppe sind reizlos.

Das Mittelohr ist in einem Fall mäßig entzündet (21 li), ansonsten reizarm. Bei allen Präparaten sieht man die deutliche Abkapselung des eingebrachten Knochenwachses durch Granulationsgewebe.

Je ein Cholesteatom findet sich im äußeren Gehörgang bei den Ohren 19 re und 21 li.

Besonderheiten:

19 re: Die Abschottung des Recessus epitympanicus wurde in diesem Präparat noch durch Granulationsgewebe verstärkt. Dieses verschloß das eingebrachte Knochenwachs und verband dadurch Hammer und laterale Atticwand.

Versuchsgruppe A — Reizmittel: Knochenwachs

Versuchsdauer 16 Wochen — 4 Versuchsohren (36 li, 38 li, 833 li, 836 li)

Allgemein:

Submucosa und Plattenepithel des äußeren Gehörgangs erscheinen nur mäßig verdickt, auch sind Knochenarrosionen nur vereinzelt nachzuweisen.

Beim Trommelfell weisen Pars flaccida und Pars tensa ebensolche Reizarmut auf wie der vordere Trommelfellrand.

Die Schleimhaut im Recessus epitympanicus ist bei allen Ohren dieser Gruppe mäßig verdickt mit gelegentlichen Rundzellinfiltraten. In zwei Präparaten sieht man noch Knochenwachseinlagen, die von Rundzellen umgeben sind. Teilweise umgibt auch Granulationsgewebe das eingebrachte Wachs(36 li, 38 li).

Die Mittelohrschleimhaut ist bei allen vier Präparaten gänzlich unauffällig und reizlos.

Zwei Cholesteatome sind im äußeren Gehörgang bei Ohr 36 li anzutreffen.

Besonderheiten:

36 li und 38 li: Trotz der großen Menge eingebrachten Knochenwachses, das im Recessus und sogar im Mittelohr anzutreffen ist, erscheinen diese Ohren reizlos und normal.

Versuchsgruppe B — Reizmittel: Paraffin

Versuchsdauer 2 Wochen — 3 Versuchsohren (23 re, 39 re, 8 li)

Allgemein:

Im äußeren Gehörgang erkennt man bei allen Ohren dieser Gruppe die ausgeprägte Zapfenbildung des Epithels, die mit einer Verbreiterung der Submucosa einhergeht. Dadurch ist bei zwei Tieren der äußere Gehörgang zugeschwollen (39 re, 8 li), bei allen Tieren ist er stark entzündet.

Das Trommelfell sieht bei allen drei Präparaten in den Bereichen der Pars flaccida, Pars tensa und des vorderen Trommelfellrandes verdickt und schwach entzündlich infiltriert aus.

Der Recessus epitympanicus erscheint bei Ohr 23 re unauffällig und reizlos, während 39 re geringe Entzündungszeichen aufweist. Das Präparat 8 li zeigt alle Anzeichen einer starken Entzündung.

Entzündet erscheint das Mittelohr bei allen Versuchstieren dieser Gruppe, wobei jedoch ein Ohr (23 re) schwächere Symptome aufweist als die beiden anderen. Bei diesen weist die Mittelohrschleimhaut nicht nur stärkere entzündliche Infiltrationen auf, sondern ist auch in Submucosa und Epithel verdickt.

Cholesteatome finden sich in keinem der drei Präparate.

Besonderheiten:

23 re: Sehr schön ist in diesem Präparat die Einstichstelle der Kanüle in der Pars flaccida zu sehen. Diese erscheint stark verbreitert mit einer Aussackung in den Recessus epitympanicus, Pars tensa und vorderer Trommelfellrand sind jedoch reizlos. Ebenso unauffällig präsentiert sich der Recessus, obwohl dort einige Blutzellen angetroffen werden.

39 re: Auffallend sind hier die starken Entzündungszeichen im zugeschwollenen äußeren Gehörgang und die Zapfenbildung des Epithels. Ansonsten stellt es sich als mäßig entzündetes Präparat in den übrigen Bereichen dar.

8 li: Ein Präparat, das durch seine starken entzündlichen Veränderungen in allen Strukturen auffällt. Besonders charakteristisch ist der äußere Gehörgang mit seinem geschlossenem Lumen und der Zapfenbildung des Epithels. In der lateralen Atticwand sieht man einen Epitheleinbruch, der bis an den Recessus epitympanicus reicht.

Versuchsgruppe B — Reizmittel: Paraffin

Versuchsdauer 4 Wochen — 4 Versuchsohren (4 re, 28 re, 34 re, 1 li)

Allgemein:

Im äußeren Gehörgang sind Plattenepithel und Submucosa bei zwei Ohren nur gering verdickt und entzündlich infiltriert (28 re, 34 re). In Präparat 4 re und 1 li ist das Epithel so excessiv verbreitert, daß der Gehörgang verschlossen erscheint. Hier ist er auch stark entzündet und es herrscht Zapfenbildung vor.
Diese Zweiteilung der Präparate in reizarme und massiv entzündlich veränderte setzt sich auch in den übrigen Strukturen fort (siehe Besonderheiten).

Cholesteatome sieht man im äußeren Gehörgang bei den Ohren 4 re und 34 re.

Besonderheiten:

4 re: Hier ist eine besonders excessive Entzündung, sowohl im äußeren Gehörgang als auch im Mittelohr zu sehen. In der lateralen Atticwand sind drei Cholesteatome neben Plattenepithelleisten zu beobachten.

Pars flaccida, Pars tensa und vorderer Trommelfellrand sind mächtig verdickt und entzündlich infiltriert. Viele Rundzellen umgeben den Hammer.

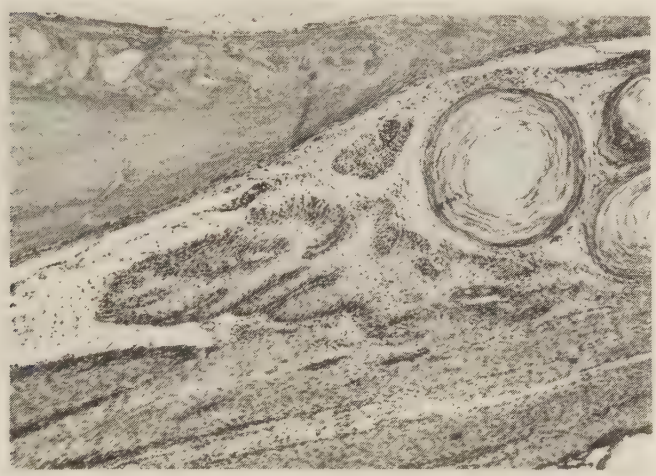

Abb. 4 (Nr. 4 re, HE, 80-fach)

28 re: Geringe Epitheleinsenkung zeigt die laterale Atticwand. Ansonsten ist es ein reizarmes Präparat mit zarten Strukturen. Lediglich die Submucosa des Mittelohres ist gering verdickt mit vereinzelten Rundzellinfiltraten.

34 re: Im Bereich der lateralen Atticwand sieht man eine deutliche Epitheleinsenkung. Hier befindet sich auch ein Cholesteatom. Sämtliche Anteile des Trommelfelles sind zart und reizlos. Die Mittelohrschleimhaut zeigt nur im Bereich der Submucosa eine geringe Verbreiterung und erscheint ansonsten zart und unverändert.

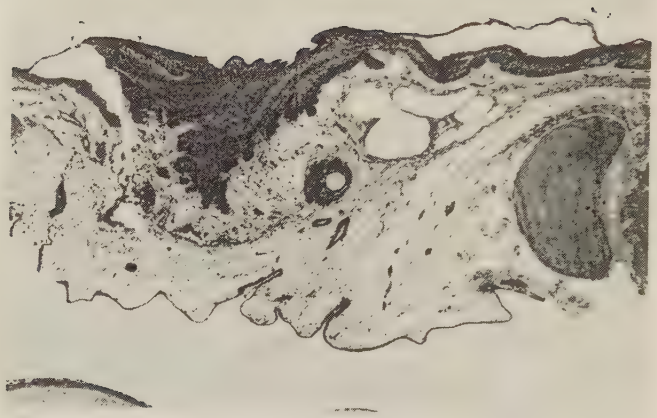

Abb. 5 (Nr. 34 re, HE, 50-fach)

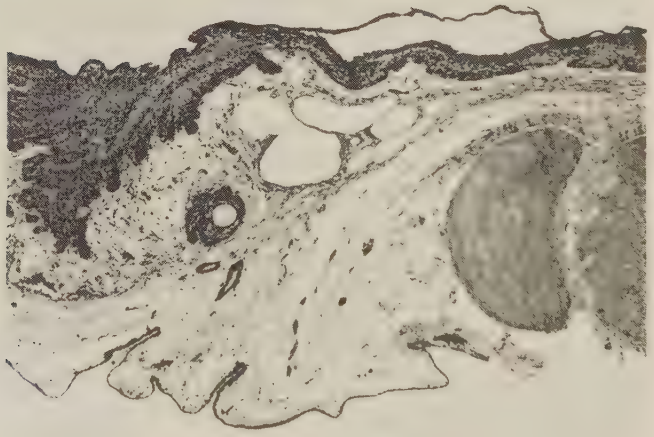

Abb. 6 (Nr. 34 re, HE, 64-fach)

1 li: Besonders massive Entzündung ist sowohl im äußeren Gehörgang als auch im Mittelohr zu sehen. Auffallend starke Epitheleinsenkungen liegen im Bereich der lateralen Atticwand vor. Pars tensa, Pars flaccida und vorderer Trommelfellrand sind stark verbreitert und entzündlich infiltriert. Der Hammer ist von vielen Rundzellen umgeben.

Versuchsgruppe B — Reizmittel: Paraffin
Versuchsdauer 6 Wochen — 4 Versuchsohren (840 re, 18 li, 837 li, 840 li)

Allgemein:

Epithel und Bindegewebe des äußeren Gehörganges sind bei zwei Ohren leicht entzündet und gering verbreitert (837 li, 840 li), während sie bei den beiden anderen Ohren dieser Gruppe massiv angeschwollen sind, das Epithel Zapfenbildung aufweist und den Gehörgang verschließt. Überall können Knochenarrosionen festgestellt werden.

In einem Präparat zeigt das Trommelfell im Bereich der Pars flaccida nur eine geringe Verdickung mit wenig Rundzellinfiltraten (837 li). Bei den übrigen Ohren sind alle Strukturen des Trommelfells stark verbreitert und massiv entzündlich infiltriert.

Im Recessus epitympanicus liegt wie im Mittelohr bei drei Präparaten nur eine geringe Verbreiterung der Schleimhaut mit geringer entzündlicher Infiltration vor. Lediglich ein Ohr (18 li) weist hier alle Anzeichen einer excessiven Entzündung auf.

Cholesteatome finden sich bei zwei Ohren (18 li, 840 li).

Besonderheiten:

840 re: Deutlich fällt hier die Trennung zwischen Außen- und Mittelohr auf. Der äußere Gehörgang ist stark entzündet, das Epithel bildet tiefe Zapfen und Krypten aus.

Die gesamte Schleimhaut ist so verdickt, daß sie das Lumen des Gehörganges verschließt. Das Mittelohr dagegen erscheint nur gering entzündlich infiltriert, seine Strukturen sind zart und man trifft nur gelegentlich Rundzellinfiltrate an.

18 li: Äußerst massive Entzündungen prägen dieses Ohr. Im äußeren Gehörgang findet man ein Cholesteatom. Das Trommelfell ist in allen Abschnitten, sowohl außen als auch innen von Granulationsgewebe überzogen. Dieses füllt auch den gesamten Recessus epitympanicus aus und überzieht die übrige Mittelohrschleimhaut.

837 li: Die Submucosa der Pars flaccida, lateralen Atticwand, des Recessus und des Gehörknöchelchens ist mäßig verbreitert und geringgradig entzündlich infiltriert. In einem sonst reizarmen Präparat ist das Epithel der Mittelohrschleimhaut mäßig verbreitert.

840 li: In der lateralen Atticwand sieht man zwei Cholesteatome. Hier ist das Bindegewebe stark verbreitert, massive Blutungen sind aufgetreten, das Epithel ist allerdings nur gering verbreitert. Ansonsten erscheint das Ohr äußerst reizarm.

Versuchsgruppe B — Reizmittel: Paraffin

Versuchsdauer 8 Wochen — 4 Versuchohren (30 re, 838 re, 35 li, 838 li)

Allgemein:

Der äußere Gehörgang erscheint bei allen vier Ohren beinahe reizlos. Plattenepithel und Submucosa sind nur geringgradig verbreitert. Im Bereich der lateralen Atticwand ist vor allem die Submucosa stärker verdickt und weist auch einige entzündliche Infiltrationen auf.

Beim Trommelfell ist die Submucosa der Pars flaccida verdickt und entzündlich infiltriert. Der vordere Trommelfellrand und die Pars tensa zeigen Zartheit und Reizarmut.

Im Recessus epitympanicus zeigt sich eine schwache Verdickung des Bindegewebes mit vereinzelten Rundzellinfiltraten. Lediglich ein Ohr weist hier eine starke Entzündung auf mit massiver Infiltration von Rundzellen (838 re).

Bei diesem Präparat ist auch das Mittelohr stark entzündet, während es in den anderen Versuchsohren nur geringgradig entzündlich infiltriert erscheint.

Bei zwei Tieren haben sich Cholesteatome gebildet.

Besonderheiten:

30 re: Im äußeren Gehörgang sieht man hier zwei Cholesteatome bei ansonsten äußerst reizlosen Strukturen in allen Bereichen.

838 re: Ein Cholesteatom ist im äußeren Gehörgang sichtbar und eines am Übergang zum Trommelfell. Das Bindegewebe im Recessus epitympanicus und im Mittelohr ist stark verbreitert und mäßig mit Rundzellen infiltriert. Granulationsgewebe zeigt sich im Recessus mit starker Rundzellinfiltration besonders um den Hammer.

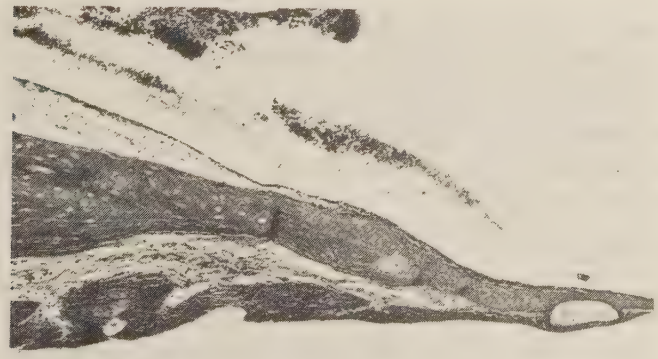

Abb. 7 (Nr. 838 re, HE, 30-fach)

35 li: Geringe Epitheleinsenkung in die laterale Atticwand und eine mäßig verdickte Pars flaccida prägen das Bild dieses sonst reizlosen Ohres.

838 li: Ebenso gering verbreitertes Epithel und Submucosa liegen hier vor, sie sind jedoch stärker entzündlich infiltriert.

Versuchsgruppe B — Reizmittel: Paraffin

Versuchsdauer 12 Wochen — 3 Versuchsohren (33 re, 12 li, 17 li)

Allgemein:

Der äußere Gehörgang ist bei allen drei Ohren nicht entzündungsfrei und Epithel und Submucosa sind verdickt. Während jedoch bei Ohr 33 re nur eine leichte Entzündung und Schwellung zu beobachten ist, ist Ohr 17 li excessiv entzündet. Hier sind Epithel und Submucosa so stark verbreitert, daß der Gehörgang zugeschwollen ist. Das Ohr 12 li liegt in der Mitte und zeigt eine mittlere Entzündung mit ebensolcher Epithelverdickung. Knochenarrosionen sind in allen drei Präparaten festzustellen.

Das Trommelfell ist in zwei Fällen nur schwer zu beurteilen, da es teilweise zerstört ist (12 li, 17 li). Die Pars flaccida ist jedoch überall entzündet und verdickt, ebenso Pars tensa und vorderer Trommelfellrand, die nur in einem Präparat zart und reizlos erscheinen (33 re).

Der Recessus epitympanicus ist bei einem Ohr stark entzündet und die Schleimhaut verdickt (17 li), während bei den beiden übrigen nur eine geringgradige Entzündung festgestellt werden kann.

Das Mittelohr weist dieselben Verhältnisse wie der Recessus auf: ein Ohr (17 li) zeigt verbreitertes Bindegewebe und Epithel, ist massiv entzündet, während die beiden übrigen nur leicht entzündet und nur geringgradig verdickt erscheinen.

Cholesteatome finden sich bei allen Präparaten.

Besonderheiten:

33 re: Dieses Präparat ist in allen Strukturen beinahe entzündungsfrei und symptomlos. Im äußeren Gehörgang sieht man zwei Cholesteatome.

12 li: Mittelmäßig entzündetes Ohr mit einem Cholesteatom im äußeren Gehörgang.

17 li: Zwei Cholesteatome finden sich im äußeren Gehörgang, der excessiv entzündet ist. Es tritt deutliche Zapfenbildung des Epithels auf, Submucosa und Epithel sind so verdickt, daß der Gehörgang zugeschwollen ist. Hier treten auch starke Knochenarrosionen auf. Massive Rundzellinfiltrate herrschen im Recessus und im Mittelohr vor, wo man auch viel Granulationsgewebe findet.

Versuchsgruppe B	Reizmittel: Paraffin
Versuchsdauer 16 Wochen	3 Versuchsohren (22 re, 25 re, 25 li)

Allgemein:

Zwei Versuchstiere weisen einen nahezu reizlosen äußeren Gehörgang auf. Nur noch die Submucosa erscheint etwas verdickt und besitzt einzelne Rundzellinfiltrate (25 re, 25 li). Im dritten Präparat ist vor allem das Epithel noch mäßig verdickt und leicht entzündet. Die knöcherne Begrenzung erweist sich überall als unauffällig. Im Bereich der lateralen Atticwand zeigt sich bei einem Ohr (25 li) noch eine deutliche Epitheleinsenkung und eine Verbreiterung der Submucosa.

Das Trommelfell erweist sich in allen drei Fällen in der Pars flaccida gering verbreitert, Pars tensa und vorderer Trommelfellrand erscheinen zart und reizlos.

Im Recessus epitympanicus erscheint die Schleimhaut ebenso wie im Mittelohr bei zwei Präparaten reizlos und zart (25 re, 25 li), während sie in einem Fall (22 re) noch Entzündungszeichen trägt.

Cholesteatome sind in keinem der Fälle festzustellen.

Besonderheiten:

22 re: Dieses Präparat erweist sich deutlich stärker entzündlich infiltriert als die beiden anderen. Im Recessus epitympanicus findet sich ein großes und von der lateralen Atticwand ragt ein kleines Granulom in ihn hinein. In der Mittelohrschleimhaut zeigen sich viele Becherzellen, und um den Hammer ist das Bindegewebe stark verbreitert und massiv entzündlich infiltriert.

25 re: Im reizärmsten Präparat dieser Versuchsgruppe mit nahezu unveränderter Schleimhaut sind nur einige wenige Rundzellen eingelagert.

25 li: Das Bindegewebe der Pars flaccida und der lateralen Atticwand ist hier mäßig verdickt und von einzelnen Rundzellen infiltriert. Auch sieht man eine minimale Einsenkung des Epithels in der lateralen Atticwand. Doch ansonsten erscheint auch dieses Präparat sehr reizarm und seine Strukturen zart.

VII. ERGEBNISÜBERSICHT

1. Versuchsgruppe A	Reizmittel: Knochenwachs					
Verweildauer in Wochen	2	4	6	8	12	16
Zahl der Ohren (n)	n=3	n=4	n=4	n=4	n=3	n=4
Äußerer Gehörgang						
Epithel						
reizlos	0	0	0	0	2	0
gering verdickt	0	0	0	2	1	2
stark verdickt	3	4	4	2	0	2
Zapfenbildung	3	2	4	2	0	0
Submucosa						
reizlos	0	0	0	0	0	2
gering verdickt	0	2	0	2	2	0
stark verdickt	3	2	4	2	1	2
entzündet	3	4	4	4	1	2
Trommelfell						
Pars flaccida						
reizlos	0	0	0	0	2	2
verdickt	3	3	4	1	1	2
entzündet	3	3	2	3	0	0
Pars tensa						
reizlos	1	1	0	2	2	2
verdickt	2	2	4	2	1	2
entzündet	2	2	2	2	0	0
Vorderer Trommelfellrand						
reizlos	1	0	0	0	3	3
verdickt	2	3	4	1	0	1
entzündet	2	2	1	3	0	0

Verweildauer in Wochen	2	4	6	8	12	16
Zahl der Ohren (n)	n=3	n=4	n=4	n=4	n=3	n=4
Recessus epitympanicus						
Epithel						
reizlos	2	0	0	1	2	
gering verdickt	0	3	3	0	1	
stark verdickt	1	1	1	1	0	
Submucosa						
reizlos	0	0	0	0	1	3
gering verdickt	0	1	2	1	1	1
stark verdickt	2	3	2	1	1	0
entzündet	1	3	4	2	1	0
Mittelohr						
Epithel						
reizlos	1	2	1	2	3	3
gering verdickt	1	1	3	2	0	1
stark verdickt	1	1	0	0	0	0
Submucosa						
reizlos	0	0	0	2	2	3
gering verdickt	0	3	3	2	1	1
stark verdickt	3	1	1	0	0	0
entzündet	3	4	3	2	1	1

Verweildauer in Wochen	2	4	6	8	12	16
Zahl der Ohren (n)	n=3	n=4	n=4	n=4	n=3	n=4
Cholesteatome						
Äußerer Gehörgang	1	4	2	3	1	0
Recessus epitympanicus	0	0	1	0	0	0
Mittelohr	0	0	0	0	0	0
Cholesteatom-Anzahl						
Äußerer Gehörgang	2	8	5	4	2	0
Recessus epitympanicus	0	0	2	0	0	0
Mittelohr	0	0	0	0	0	0

Im äußeren Gehörgang weist die Epidermis erhebliche Veränderungen durch den experimentellen Eingriff auf. Das Plattenepithel erscheint bis zur sechsten Woche stark verbreitert und senkt sich zapfenförmig in die Submucosa ein. Auch in der achten Woche ist noch eine starke Verbreiterung mit Zapfenbildung festzustellen, jedoch treten hier bereits schwächer irritierte Ohren auf. In der zwölften Woche ist das Epithel der Gehörgänge bereits teilweise reizlos oder nur noch mäßig verbreitert. Dies gilt auch nach 16 Wochen, wo nur noch eine geringe Verdickung des Epithels festzustellen ist, jedoch keine Reizlosigkeit.
Die Submucosa des äußeren Gehörganges reagiert ähnlich. Hier tritt eine starke Verbreiterung mit entzündlichen Infiltrationen bis zur achten Woche auf. Mit der zwölften Woche nehmen die Entzündungsanzeichen ebenso ab wie die Verdickung des Bindegewebes. Nach 16 Wochen erscheint die Submucosa bereits bei der Hälfte der Ohren reizlos.

Erhebliche Veränderungen zeigt auch das Trommelfell. Die Pars flaccida erscheint bis zur zwölften Woche nach der Operation verdickt und weist entzündliche Infiltrate auf. Erst ab diesem Zeitpunkt nimmt die Verbreiterung ab und es sind keine Entzündungen mehr zu beobachten. Hier ist die Pars flaccida bei 50 % der Fälle nicht mehr pathologisch verändert.

Die Pars tensa reagiert ähnlich, jedoch sind alle Veränderungen weniger deutlich ausgeprägt. Dieser Trommelfellabschnitt ist erheblich geringer entzündlich infiltriert. Nach 12 und 16 Wochen erscheint er sogar bis auf eine Ausnahme nicht pathologisch verändert.

Die Erscheinungen am vorderen Trommelfellrand ähneln denen der Pars tensa auffallend. Auch hier zeigen sich weniger starke Veränderungen, wobei ab der zwölften Woche nach der Operation Reizlosigkeit auftritt.

Das eingebrachte Knochenwachs, das einen experimentellen Verschluß des Recessus epitympanicus bewirken sollte, ist selbst nach 16 Wochen noch nachzuweisen. Deutlich ist jedoch zu sehen, daß es mit zunehmender Verweildauer von mehr und mehr Granulationsgewebe umgeben wird. Dieses dringt sogar in das Knochenwachs ein und resorbiert es. Eine Aussage darüber, ob bei allen Tieren der Abschluß bis zum Ende der Versuche erhalten blieb, ist nicht möglich, da bei einigen Tieren histologisch kein Knochenwachs mehr zu erkennen war. Ob hier nur eine ungünstige Schnittebene oder bereits vollständige Resorption vorlag, ist nicht zu entscheiden.

Im Recessus epitympanicus konnten durch das eingebrachte Knochenwachs und den damit hervorgerufenen Verschluß verschiedene Reaktionen beobachtet werden. Das Epithel zeigt bei den Tieren, die zwei Wochen nach der Operation getötet wurden, überraschende Reizlosigkeit in zwei Fällen, während nur in einem Fall eine deutliche Verdickung festzustellen ist. Bis zur zwölften Woche ändert sich dieses Verhalten. Reizlosigkeit kommt nicht mehr vor, stattdessen verbreitert sich das Epithel auffallend, zum Teil stark. In der achten Woche nehmen die Veränderungen wieder ab und es kommt bereits wieder ein reizloses Ohr vor.
Bei den Tieren der letzten beiden Versuchszeiten sieht man eine Normalisierung des Epithels, wobei die Reizlosigkeit überwiegt.

Die Veränderungen der Submucosa verhalten sich ähnlich, sind aber deutlicher ausgeprägt. Hier kommt bis zur zwölften Woche keine reizlose Schleimhaut vor. Vor allem die Ohren der vierten und sechsten Woche weisen eine erheblich verbreiterte Submucosa auf, die sehr gefäßreich ist. Entzündliche Infiltrationen sind hier überall festzustellen, verlieren sich jedoch mit Beginn der achten Woche. Nach zwölf Wochen ist nur noch bei einem Tier eine schwache Entzündung nachzuweisen, ein Ohr ist bereits wieder reizlos. Bei den Tieren der sechzehnten Woche ist die Submucosa wieder normal und nur noch in einem Fall gering verbreitert.

Erhebliche Veränderungen werden auch im Lumen bewirkt. Wie bei der Schleimhaut findet man hier bis zur achten Woche Exsudat, das jedoch ab der zwölften Woche nicht mehr nachzuweisen ist. Granulationsgewebe umgibt das eingebrachte Knochenwachs und bildet teilweise Brücken zur Wand des Recessus, was die Abschottung noch vollständiger macht. Umso auffallender ist, daß selbst bei den Tieren mit erhaltenem Verschluß die Reizwirkung mit der Versuchsdauer abnimmt.

Im Mittelohr herrschen ähnliche Verhältnisse wie im Recessus epitympanicus vor. Hier zeigt sich zwar eine weitaus geringere Reizung des Epithels, doch auch hier werden die Ohren erst nach sechs und acht Wochen deutlich reizärmer. Auffallend ist, daß die Tiere der zwölften Versuchswoche alle reizlose Epithelien aufweisen, während bei einem Ohr der sechzehnten Woche noch eine geringe Verdickung vorkommt. Die Submucosa verhält sich ähnlich der im Recessus. Völlig reizlose Ohren erscheinen erst 8 Wochen nach Versuchsbeginn, wobei mit zunehmender Versuchsdauer die Reizarmut zunimmt. Ebenso verhält es sich auch mit der Verbreiterung der Submucosa. Zwar ist auch noch nach 12 bzw. 16 Wochen bei jeweils einem Ohr eine geringe Verbreiterung zu beobachten, doch stark verdickt ist ebenfalls ab der achten Woche keine mehr.

Kleinere Rundzellinfiltrate treten anfänglich bei allen Ohren auf, ab der zwölften Woche nur mehr bei je einem Ohr. Die Veränderungen entsprechen einer schwachen bis mäßigen Otitis media. Selbst in den Fällen, in denen größere Knochenwachsansammlungen im Mittelohr beobachtet werden können, erscheint das Ohr selbst verhältnismäßig reizarm.

Cholesteatome treten mit Ausnahme der Tiere der sechzehnten Versuchswoche in allen übrigen Gruppen auf. Durch das ausgeprägte Tiefenwachstum des Plattenepithels und der damit verbundenen excessiven Zapfenbildung haben sich bereits nach zwei Wochen zwei Cholesteatome im äußeren Gehörgang gebildet. Bei den nach 4 Wochen getöteten Tieren sieht man die meisten Cholesteatome (8). Deren Zahl nimmt dann kontinuierlich ab und in der sechzehnten Woche ist keines mehr festzustellen. Die Größe der Cholesteatome ist unterschiedlich. Mit zunehmender Versuchsdauer ist zwar Größenwachstum festzustellen, es treten jedoch auch kleinere, anscheinend später gebildete auf.

2. Versuchsgruppe B	Reizmittel: Paraffinum subliquidum					
Verweildauer in Wochen	2	4	6	8	12	16
Zahl der Ohren (n)	n=3	n=4	n=4	n=4	n=3	n=3
Äußerer Gehörgang						
Epithel						
reizlos	0	0	0	2	0	0
gering verdickt	1	2	2	2	1	2
stark verdickt	0	2	2	0	2	1
Zapfenbildung	2	2	2	0	2	0
Submucosa						
reizlos	0	0	0	2	0	0
gering verdickt	1	2	2	2	1	2
stark verdickt	0	2	2	0	2	1
entzündet	2	2	2	1	3	1

Verweildauer in Wochen	2	4	6	8	12	16
Zahl der Ohren (n)	n=3	n=4	n=4	n=4	n=3	n=3
Trommelfell						
Pars flaccida						
reizlos	0	0	0	1	0	0
verdickt	3	4	4	3	2	2
entzündet	2	4	3	1	0	0
Pars tensa						
reizlos	1	2	2	4	1	3
verdickt	1	2	1	0	2	0
entzündet	1	2	1	0	1	0
Vorderer Trommelfellrand						
reizlos	1	1	2	3	1	3
verdickt	1	3	2	1	2	0
entzündet	1	3	2	0	1	0
Recessus epitympanicus						
Epitehl						
reizlos	1	1	1	1	0	2
gering verdickt	0	1	2	2	2	0
stark verdickt	2	2	1	1	1	1
Submucosa						
reizlos	1	1	1	1	0	2
gering verdickt	0	1	2	2	2	0
stark verdickt	2	2	1	1	1	1
entzündet	2	2	3	3	2	1

Verweildauer in Wochen	2	4	6	8	12	16
Zahl der Ohren (n)	n=3	n=4	n=4	n=4	n=3	n=3
Mittelohr						
Epithel reizlos	0	0	0	0	1	2
gering verdickt	1	1	3	3	1	0
stark verdickt	2	3	1	1	1	1
Submucosa reizlos	0	0	0	0	0	2
gering verdickt	1	1	3	3	2	0
stark verdickt	2	3	1	1	1	1
entzündet	3	4	4	2	2	1
Cholesteatome						
Äußerer Gehörgang	0	3	2	2	3	0
Recessus epitympanicus	0	1	0	0	0	0
Mittelohr	0	0	0	0	0	1
Cholesteatomanzahl Äußerer Gehörgang	0	7	2	4	5	0
Recessus epitympanicus	0	1	0	0	0	0
Mittelohr	0	0	0	0	0	0

Im äußeren Gehörgang ähneln die Befunde denen der Versuchsgruppe A. Auch hier wird das Plattenepithel durch den operativen Eingriff stark irritiert, doch zeigen sich die Befunde nicht bei allen Präparaten so deutlich ausgeprägt wie bei der Versuchsgruppe A. Bereits in den ersten Wochen erscheinen einige Epithelien weniger angeschwollen. In der achten Woche kommen zwei reizlose Ohren vor. Die Verbreiterung des Epithels und die Zapfenbildung sind bei den meisten Ohren bis einschließlich sechster Woche nahezu gleich stark ausgeprägt und nehmen dann kontinuierlich ab.

Bei den Tieren der zwölften und sechzehnten Woche fehlen völlig reizlose Ohren, da das Epithel hier in vielen Fällen zwar beinahe reizlos, jedoch nie reizfrei erscheint. Erst in der Betrachtung aller Ohren und deren Vergleich,fällt die Reizarmut der Ohren der letzten beiden Versuchswochen auf.

Die Submucosa verhält sich beinahe identisch. Auch hier ähneln die Ergebnisse denen der Versuchsgruppe A, sind jedoch ebenfalls weniger deutlich ausgeprägt. Nur in der achten Woche sieht man zwei reizlose Ohren. Ansonsten tritt in allen Wochen besonders massiv verändertes und entzündlich infiltriertes Bindegewebe neben beinahe reizlosem und nur mäßig verbreitertem auf. Doch auch hier zeigt sich, daß mit zunehmender Versuchsdauer Reizarmut und Entzündungsfreiheit zunehmen.

Der Grund für die weniger klaren Befunde der Versuchsgruppe B mag darin liegen, daß hier der operative Eingriff wesentlich kürzer war und deshalb das postoperative Trauma geringer ausfiel.

Im Trommelfell zeigt sich vor allen Dingen die Pars flaccida erheblich irritiert. Bis zur achten Woche zeigen sich Epithel und dazwischenliegendes Bindegewebe verdickt und entzündlich infiltriert. Erst danach tritt ein reizloses Ohr auf. Zwar fehlen sowohl in der zwölften als auch in der sechzehnten Woche solche reizlosen Ohren, doch ist hier die Pars flaccida insgesamt geringer verbreitert und es fehlen die entzündlichen Infiltrate.

Weitaus weniger verändert zeigen sich die Pars tensa und der vordere Trommelfellrand. Beide Strukturen reagieren ähnlich. Reizlose Präparate sind während aller Versuchsperioden zu beobachten, nehmen jedoch mit zunehmender Versuchsdauer zu. Mit der Verbreiterung der Strukturen und ihrer entzündlichen Infiltration verhält es sich umgekehrt. Sie nehmen ab der achten Woche ab und nur in der zwölften Woche findet sich je ein entzündliches Infiltrat.

Die Abschottung, die das eingebrachte dünnflüssige Paraffinum subliquidum bewirken sollte, ist zwar in keinem Fall nachzuweisen, doch zeigen die Reaktionen im Recessus epitympanicus, daß sie, wenn auch nur kurz, bestanden haben könnte. Es ist anzunehmen, daß das Paraffin ziemlich rasch sowohl durch die Tuba auditiva als auch bei einem größeren Defekt im Trommelfell durch diesen ablaufen konnte.

Trotzdem zeigen sich im Recessus epitympanicus zum Teil erhebliche Veränderungen. In den ersten vier Wochen nach Versuchsbeginn zeigt sich das Epithel am stärksten verbreitert. Zwar kommen auch hier reizlose und gering verbreiterte Strukturen vor , doch nimmt die Reizarmut erst mit der sechsten Woche zu. Dann kommt es zu besonders eindrucksvollen Präparaten, in denen der äußere Gehörgang und der ihm zugewandte Trommelfellrand stark entzündet erscheinen, während der Recessus reizlos wirkt.

Die Submucosa verhält sich im Recessus ähnlich. Sie zeigt bis zur vierten Woche eine stärkere Verdickung und Aufquellung, die dann mehr und mehr zurückgeht. In der sechzehnten Woche erscheint sie in 2/3 der Fälle reizlos. Die entzündlichen Infiltrationen halten bis einschließlich der achten Woche stärker an und treten dann immer mehr zurück.

Um die Gehörknöchelchen reagieren Epithel und Bindegewebe wie im übrigen Recessus epitympanicus. Bei den besonders stark veränderten Ohren zeigt sich um die sichtbaren Gehörknöchelchen reichlich Granulationsgewebe, das dann meist auch den Recessus epitympanicus ausfüllt. Hier trifft man auch auf große Rundzellinfiltrationen.

Bei vielen Präparaten zeigt sich wie auch in der Versuchsgruppe A eine deutliche Ansammlung von Erythrocyten. Diese sind offensichtlich bei der Tötung der Tiere entstanden. Vergleicht man beide Versuchsgruppen miteinander, so fällt die deutlich geringere Ausprägung der Reize bei der Versuchsgruppe B auf.

Hier hat es den Anschein, als sei das reizarme, gering veränderte Ohr die Regel, während starke Veränderungen als Ausnahme erscheinen. Daß trotzdem verhältnismäßig viele Ohren nicht reizlos erscheinen, liegt daran, daß selbst bei nur geringem Reiz in wenigen Abschnitten dieses Ohr nicht als reizlos bezeichnet wurde.

Im Mittelohr herrschen ähnliche Verhältnisse wie im Recessus epitympanicus. Auch hier ist das Epithel nach zwei und vier Wochen größtenteils stark verbreitert. Normales, nicht pathologisch verändertes Epithel kommt erst in der zwölften und sechzehnten Woche vor. Ab der sechsten Woche nimmt die Verbreiterung des Epithels signifikant ab, jedoch tritt bei allen Gruppen zumindest ein stark verbreitertes Exemplar auf. Die Reizerscheinungen in der Submucosa sind deutlicher ausgeprägt. Erst in der sechzehnten Woche erscheinen zwei Ohren reizlos. Vor allem die entzündliche Infiltration hält bis zur sechsten Woche an und nimmt dann ab, obwohl auch noch in der sechzehnten Woche die Schleimhaut eines Ohres die Zeichen einer Entzündung trägt. Insgesamt erweist sich die Otitis media jedoch schwächer ausgeprägt als bei den Tieren der Versuchsgruppe A.

Wie bei den Tieren der Versuchsgruppe A verhält es sich mit der Entstehung von Cholesteatomen. Auch hier bewirkt die excessive Zapfenbildung des Plattenepithels im äußeren Gehörgang ihre Entstehung. Im zeitlichen Ablauf treten geringe Unterschiede auf. So zeigen sich nach zwei Wochen noch keine "Perlgeschwülste". In der vierten Woche erscheinen die meisten. Während der sechsten und achten Woche wird ihre Anzahl geringer und in der zwölften Woche kommt es noch einmal zu einer Anhäufung. In der sechzehnten Woche ist kein Cholesteatom mehr festzustellen. Sowohl in der vierten wie sechsten Woche sind bei jeweils einem Präparat Anzeichen dafür zu sehen, daß Cholesteatome in den Recessus epitympanicus eindringen, was bei dem Präparat der vierten Woche von einem Cholesteatom angenommen werden kann.

VIII. DISKUSSION

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Tierexperimente sollten

1. den Recessus epitympanicus vom belüfteten übrigen Mittelohr abtrennen, mit der Folge einer Pneumatisationsstörung im Recessus epitympanicus;
2. einen geringen Reiz auf die Schleimhaut des Recessus epitympanicus mittels der eingebrachten Substanzen bewirken und eine milde Entzündung hervorrufen.

Die angefertigten Präparate ergaben nach mikroskopischer Auswertung folgendes Bild:

Mikroskopisch sehr lange nachweisbar war bei den Tieren der Versuchsgruppe A das eingebrachte Knochenwachs, das eine Abschottung des Recessus vom übrigen Mittelohr bewirken sollte.

Es fanden sich während der gesamten Versuchsdauer Ohren, selbst noch nach sechzehn Wochen, bei denen das Knochenwachs nachweisbar war. Diesen Ohren stehen manche gegenüber, bei denen kein Knochenwachs mehr nachzuweisen war. Die Möglichkeit, daß die eingebrachte Reizsubstanz bei den mikroskopischen Schnitten nicht getroffen wurde, ist fast auszuschließen. Die Reizsubstanz wurde an immer der gleichen Stelle eingebracht und dort wurden auch die Schnitte angefertigt. Wahrscheinlich ist die Möglichkeit, daß das Knochenwachs durch den operativen Zugang im Trommelfell abgerutscht ist oder durch die Tuba auditiva in den Pharynx abtransportiert wurde.

Anders verhält es sich bei den Tieren der Versuchsgruppe B. Hier ist in keinem Fall eine Abschottung des Recessus epitympanicus vom übrigen Mittelohr zu beobachten. Vielmehr ist hier damit zu rechnen, daß das eingebrachte dünnflüssige Paraffin ziemlich rasch durch die Tuba auditiva in den Pharynx oder durch die Einstichstelle im Trommelfell in den äußeren Gehörgang abfloß.

Die Einsprossung von Granulationsgewebe in das eingebrachte Knochenwachs begann nach der zweiten Woche. Dadurch wurde die Lage der Reizsubstanz stabilisiert und gegen Abtransport gesichert. Somit war gewährleistet, daß der Verschluß eine lange Zeit, hier bis zur sechzehnten Woche, anhielt und eine Belüftungsstörung bewirken konnte. Die großen Mengen eingebrachten Knochenwachses konnten in dieser Zeit größtenteils nicht resorbiert werden. In einigen wenigen Fällen konnte auch Knochenwachs im übrigen Mittelohr festgestellt werden. Ob es dorthin abtransportiert wurde oder während des operativen Eingriffs versprengt wurde, ist nicht nachzuweisen.

Daß die Verschlußsubstanz so lange Zeit im Recessus nachweisbar war, scheint an der sehr guten Verträglichkeit von Knochenwachs zu liegen, das anscheinend nur einen geringen Reiz darstellt. Wahrscheinlich trägt auch die homogene, dichte Struktur des Knochenwachses dazu bei, da es erst mit zunehmender Versuchsdauer, ab achter Woche, stärker von Granulationsgewebe durchzogen war.

Somit ist Knochenwachs als relativ mildes Reizmittel anzusehen, das nur langsam resorbiert wird.

Die Schleimhaut im Recessus epitympanicus antwortete auf die Einwirkung der Reizsubstanzen mit einer entzündlichen Reaktion. Starke Veränderungen zeigte das Epithel. Normalerweise sehr zart, verdickte es sich deutlich und die ursprüngliche platte Zellage nahm fast kubische Formen an. Die Submucosa erschien erheblich verbreitert und aufgelockert. Sie wurde von zahlreichen Gefäßen durchzogen. Teilweise konnte sogar eine Exsudation in das Lumen des Recessus beobachtet werden. Daß eine Exsudation bei beiden Versuchsgruppen in nur geringem Ausmaß festgestellt werden konnte, ist der geringen Reizwirkung, sowohl des Knochenwachses als auch des dünnflüssigen Paraffins, zuzuschreiben.

Die Otitis media, der die Veränderungen im Recessus epitympanicus entsprechen, war bei den Tieren mit erhaltenem Verschluß und jenen, bei denen der Verschluß bereits verlorengegangen war, etwa gleich ausgeprägt.

Vergleicht man die Ergebnisse der beiden Versuchsgruppen untereinander, so kommt man zu dem Schluß, daß bei den Tieren der Versuchsgruppe A durch den operativen Eingriff ein weiterer starker Reiz ausgeübt wurde, der einschließlich der sechsten Woche anhielt. Deshalb ist hier die Aussage darüber, inwieweit die zusätzliche Belüftungsstörung reizfördernd wirkte, nur schwer zu treffen, da Ohren mit erhaltenem Verschluß selbst in der sechzehnten Woche reizlos erschienen. Anders bei den Tieren der Versuchsgruppe B. Bei ihnen war ein Verschluß nicht nachzuweisen, doch zeigten die Resultate sehr unterschiedliche Ergebnisse. Da das Operationstrauma hier äußerst gering ausfiel, reizlose Ohren aber beinahe über die gesamte Verweildauer auftraten, ist anzunehmen, daß bei den stärker gereizten Ohren eine Verminderung der Belüftung vorlag und somit doch ein Zusammenhang zwischen eingeschränkter Belüftung und daraus resultierender Otitis media besteht. Natürlich kann aber auch die damit zusammenhängende längere Verweildauer des Reizmittels die größere Rolle spielen.

Wie bereits erwähnt, läßt sich nicht mit Sicherheit angeben, inwieweit die Verschlüsse tatsächlich dicht waren und über welchen Zeitraum eine Abdichtung vorlag, da abgesehen von einer optischen Kontrolle unter dem Operationsmikroskop keine andere Überprüfung der Verschlüsse vorgenommen wurde.

In keinem Fall konnte jedoch eine Metaplasie des Epithels zu verhornendem Plattenepithel beobachtet werden. Trotz der zum Teil starken Verdickung des Epithels und einer excessiven Veränderung der Zellage, fehlt jegliche Metaplasie des Epithels.

Die Reaktion des Mittelohrraumes muß in beiden Versuchsgruppen getrennt gewertet werden. Während bei der Versuchsgruppe A davon ausgegangen werden kann, daß der experimentell gesetzte Reiz eng auf den Recessus epitympanicus begrenzt blieb - nur in zwei Fällen konnte auch Knochenwachs im Mittelohr gefunden werden -, ist die örtliche Begrenzung auf den Recessus bei Versuchsgruppe B nicht sicher durchzuführen gewesen.
Umso überraschender war das Ergebnis. Sowohl bei den Tieren der Versuchsgruppe A als auch den Tieren der Versuchsgruppe B zeigte der Mittelohrraum ein dem Recessus epitympanicus beinahe identisches, jedoch abgeschwächtes Verhalten. Gerade bei den Tieren mit Knochenwachs als Reizmittel konnte man feststellen, daß bei heftiger Reaktion im Recessus auch im Mittelohr eine Otitis media ablief. Ganz offensichtlich erfaßte die Reizwirkung der eingebrachten Substanzen auch die angrenzenden Gewebe, was als Indiz dafür gelten kann, daß die lokale Reizwirkung der eingebrachten Substanzen eher Ursache der Veränderungen war als die Belüftungsstörung. Die Paraffin-Versuchsgruppe zeigt ein ähnliches Bild. Auch hier findet man dem Recessus entsprechende Ergebnisse. Das Mittelohr ist genauso gereizt wie der Recessus epitympanicus. Im Unterschied zur Knochenwachs-Gruppe hält hier die Otitis länger an und verläuft aber abgeschwächter als im Recessus.

Dies ist sicher darauf zurückzuführen, daß das dünnflüssige Paraffin nicht lange genug im Recessus verweilte und dann sich im übrigen Mittelohrraum ausbreitete, so daß hier nur eingeschränkt von einer lokalen Reizung des Recessus gesprochen werden kann. Auch war die Verweildauer wahrscheinlich wesentlich kürzer.

Die Mitreaktion des Trommelfelles war vorauszusehen, überraschte jedoch insofern, da besonders bei heftigen Reaktionen im Mittelohr die diesem Raum zugewandte Seite stärker reagierte als die dem äußeren Gehörgang zugewandte. Dies spricht ebenso für die lokale Reizwirkung der Substanzen.

Die histologische Untersuchung der äußeren Gehörgänge brachte ein unerwartetes Ergebnis. Zapfenförmig und tief senkte sich die Epidermis in die Submucosa ein. Diese war ebenfalls erheblich verbreitert, gefäßreich und entzündlich infiltriert, was einer Otitis externa entspricht. Diese Veränderungen hielten in einigen Fällen sogar bis zum Versuchsende an.

38 Cholesteatome sind im äußeren Gehörgang entstanden, davon in 57% aller Fälle bei Versuchsgruppe A. Vor allem dieses Ergebnis ist eindrucksvoll, da das Knochenwachs im Recessus epitympanicus durch das Trommelfell und die laterale Atticwand abgeschirmt war. So muß die Veränderung dem Operationstrauma zugeschrieben werden, das die Tiere bei Versuchsbeginn erlitten.

Durch dieses Ergebnis konnten die Untersuchungen von BAYER, GRÜNINGER, HOLLAND, BRUMMER und anderen bestätigt werden, die von einer außergewöhnlichen Empfindlichkeit der Epidermis im äußeren Gehörgang sprachen. Während BAYER, GRÜNINGER und HOLLAND chronisch einwirkende, schwache Reize anwendeten, war die Operationsmethode von BRUMMER identisch. Auch bei seinen Untersuchungen stellte er fest, daß ein kurzer Reiz, wie das Operationstrauma, bereits in der Lage ist, das Plattenepithel des äußeren Gehörgangs zu den beschriebenen Veränderungen bis hin zur Cholesteatombildung anzuregen.

Zusätzlich ist bei diesen Experimenten noch aufgefallen, daß auch die Dauer des Reizes eine Rolle spielt. Zeitlich war bei den Tieren der Versuchsgruppe A die Traumatisierung etwa viermal so lang wie bei der Versuchsgruppe B. Sicher hat dieser länger andauernde Reiz dazu geführt, daß 57% aller Cholesteatome bei Versuchsgruppe A und nur 43% bei Versuchsgruppe B entstanden. Diese am Kaninchen gewonnenen Erkenntnisse sind möglicherweise nicht in vollem Umfang auf den Menschen übertragbar, doch sollten auch bei Menschen Manipulationen am äußeren Gehörgang mit größter Vorsicht und Zurückhaltung unternommen werden.

Unregelmäßig verteilt lagen die Cholesteatome im äußeren Gehörgang sowohl am "Dach" als auch am "Boden", trommelfellnah und trommelfellfern.

Der zeitliche Ablauf der Cholesteatombildung war in beiden Versuchsgruppen ähnlich. Zwar traten bei einem Tier bereits in der zweiten Versuchswoche zwei Cholesteatome auf (Versuchsgruppe A), doch fanden sich die meisten Cholesteatome zwischen vierter und zwölfter Woche. In der sechzehnten Woche war kein Cholesteatom mehr zu entdecken. Bei beiden Gruppen waren sie in der vierten Woche am häufigsten.

In der Versuchsgruppe A findet man bei einem Präparat (e li) neben einem Atticcholesteatom zwei Cholesteatome, die vom äußeren Gehörgang in den Recessus epitympanicus eingedrungen sind. Ein ähnliches Bild liegt bei der Versuchsgruppe B vor. Hier sieht man zwar nur andeutungsweise einen Durchbruch vom äußeren Gehörgang in den Recessus, doch stützt auch dieser Befund die Immigrationstheorie von LANGE und SCHWARZ, daß Plattenepithel des äußeren Gehörganges durch das nicht perforierte Trommelfell in das Mittelohr einwandern kann, wenn ein bindegewebiges Polster entzündlicher Genese der Innenseite der Pars flaccida des Trommelfelles unmittelbar anliegt, oder die Pars flaccida selbst entzündlich verändert ist.

Finden sich Cholesteatome in der lateralen Atticwand, so ist deren knöcherne Begrenzung abgebaut, Epithel und Bindegewebe sind in den Recessus epithympanicus vorgedrungen. So ist auch die Entstehung von Cholesteatomen im Recessus zu erklären. Wahrscheinlich wanderte primär Plattenepithel durch die Pars flaccida des Trommelfelles in den Recessus ein und verband sich mit dem entzündeten, bindegewebigen Polster, das die Reizsubstanzen umgab, oder durch diese ausgelöst wurde.

Die Ergebnisse dieser Tierversuche entsprechen hinsichtlich der Auslösung durch entzündliche Reize den Ansichten zur Cholesteatomgenese wie MANASSE, LANGE, RUEDI, SCHWARZ und andere sie vertraten.

Inwieweit neben der Reizwirkung der eingebrachten Substanzen auch noch eine Belüftungsstörung als Ursache zur Cholesteatomgenese im Recessus epitympanicus hinzukommt, ist nicht festzustellen. Die Präparate mit Cholesteatomen in der lateralen Atticwand zeigen bereits erhebliche Umbauvorgänge, so daß die Verschlüsse nicht mehr qualitativ zu beurteilen sind und der Einfluß einer Belüftungsstörung nicht genau bewertet werden kann.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde bei 43 Kaninchenohren die Cholesteatomentstehung mittels Reizsubstanzen im Recessus epitympanicus untersucht. Dazu wurde bei 22 Ohren nach operativer Eröffnung des äußeren Gehörganges durch die Pars flaccida des Trommelfelles Knochenwachs so in den Recessus epitympanicus eingebracht, daß dieser nach unten abgeschlossen und gegen das Cavum tympani abgeschottet wurde. Bei 21 Tieren wurde Paraffinum subliquidum durch die Pars flaccida in den Recessus injiziert. Durch die Substanzen sollte ein milder Reiz auf die Schleimhaut des Recessus epitympanicus ausgeübt und eine Belüftungsstörung im Recessus bewirkt werden.

Nach 2, 4, 6, 8, 12 und 16 Wochen ergab die histologische Untersuchung folgende Befunde:

Beim Knochenwachs sproß Granulationsgewebe nach zwei Wochen in die Reizsubstanz ein. Ein Abbau erfolgte teilweise erst nach 16 Wochen. Bei einigen Tieren ging das Knochenwachs via Tuba auditiva oder den Defekt im Trommelfell zu Verlust. War bei Knochenwachs kein dichter Verschluß bei allen Tieren gewährleistet, so stellt sich bei der Versuchsgruppe mit Paraffin die Frage, ob er je bestanden hatte, da er histologisch in keinem Fall nachzuweisen war.

Durch das Operationstrauma kam es im äußeren Gehörgang zu einer excessiven Otitis externa mit massiver Verdickung des Epithels und Zapfenbildung in die Submucosa. Dieses Tiefenwachstum führte zur Entstehung von 38 Gehörgangscholesteatomen. Die Reizsubstanzen und das Operationstrauma lösten im Recessus epitympanicus eine Otitis media aus, die abgeschwächt auch im übrigen Cavum tympani festzustellen war. Epithelmetaplasie trat in keinem Fall auf. Der direkte Kontakt der Pars flaccida des Trommelfells mit der durch die Otitis media entzündlich veränderten Schleimhaut des Recessus und der von Granulationsgewebe umgebenen Reizsubstanzen führte zur Entstehung von 3 Cholesteatomen im Recessus epitympanicus, die als Immigrationscholesteatome anzusehen sind. Der Beitrag der Belüftungsstörung zur Reizwirkung der Substanzen muß, wenn überhaupt, als sehr gering angesehen werden.

X. LITERATURVERZEICHNIS

ALBRECHT, W.: Zur Pathogenese des Mittelohrcholesteatoms
Acta oto-laryng., Stockholm 15 (1931) 375 - 378

Zur Cholesteatomgenese
Zschr. Hals-Nas.-Ohr.hk. 32 (1933) 517 - 526

Die Bedeutung des lockeren Bindegewebes für die Entstehung des Cholesteatoms
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.hk. 157 (1950) 341 - 351

ALTMANN, F.: Zur Pathogenese der Cholesteatome des Recessus epitympanicus
Mschr. Ohr.hk., Wien, 68 (1934) 271 - 275

BANDTLOW, O.: Experimentelle Untersuchungen zur plastischen Wiederherstellung des Trommelfelles
Habil.-Schrift, Würzburg (1964)

BAYER, J.: Über den Einfluß der experimentellen Otitis externa auf die Entstehung des Cholesteatoms
Inaug. Diss., Tübingen (1976)

BEGLEY, J., McDONALD, J. and WILLIAMS, H.:
Histology and histogenesis of cholesteatoma of the middle ear and mastoid
Arch. Otolaryng., Chicago, 53 (1951) 41 - 52

BEICKERT, P.: Herniеartige Entstehung und Entwicklung von Cholesteatomen
Zschr. Laryng. 36 (1957) 154 - 164

BERBERICH, J.: Das Mittelohrcholesteatom. Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen
Passow-Schäfers Beitr. HNO-Hk. 26 (1927) 1-94

BEZOLD, F.: Cholesteatom, Perforation der Membrana flaccida Shrapnelli und Tubenverschluß, eine ätiologische Studie
Zschr. Ohr.hk. 20 (1890) 5 - 28

Über das Cholesteatom des Mittelohres etc.
Zschr. Ohr.hk. 21 (1891) 252 - 271

BILGER, B.: Die Wachstumsformen des geschichteten, verhornenden Plattenepithels und die Cholesteatomgenese
Inaug. Diss., Tübingen (1963)

BÖHME-HARTKE: Deutsches Arzneibuch, 8. Ausgabe (1978) 598-600

BOENNINGHAUS, H.G.: Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde für Medizinstudenten
Springer, Berlin (1970)

BOSTROEM: Über piale Epidermoide, Dermoide, Lipome und durale Dermoide
Zbl. allg. Path. 8 (1897) 1

BROCK, W.: Entstehung und Wachstum des Mittelohrcholesteatoms
(11. Vers. Südwestd. HNO-Ärzte, Nürnberg)
Zbl. Ohr.hk. 30 (1929) 366 - 368

BRUMMER, A.: Zur Cholesteatomentstehung unter dem Einfluß von Reizsubstanzen im Recessus epitympanicus im Tierexperiment
Inaug. Diss. Tübingen (1982)

BURIAN, K. und CANCURA W.: Tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Epithels etc.
Zschr. Laryng. 38 (1959) 577 - 584

CANCURA, W.: s. unter BURIAN, K.

CODY, D.T.R.: in: Cholesteatoma. First international conference (1977) 6
s. unter McCabe, B. F.

CRUVEILHIER, J.: Anatomie pathologique du corps humain (1828)

DÖDERLEIN, W.: Histologische Studien über Cholesteatombildung
Zschr. HNO-hk. 26 (1930) 521 - 536

EIGLER, G.: Über die Morphogenese des Mittelohrcholesteatoms
HNO-Wegweiser 1 (1949) 436 - 443

Das Mittelohrcholesteatom als ontogenet. Problem
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.hk. 156 (1949) 557-559
Das Verhalten der hinteren oberen Gehörgangsepidermis bei randständigen Perforationen
HNO-Wegweiser 2 (1951) 281 - 283

EITEL, M.: Das primäre Cholesteatom
Inaug. Diss., Tübingen (1961)

ERDHEIM, J.: Über Schädelcholesteatome
Zschr. Ohrenheilk. 49 (1905) 281 - 298

FERNANDEZ, C. and LINDSAY, J.R.: Aural cholesteatoma. Experimental observations
Laryngoscope 70 (1960) 1119 - 1141

FLEISCHER, K.: Zur Genese des Mittelohrcholesteatoms
HNO-Beiheft 4 (1953) 28 - 29

FRIEDMANN, J.: The comparative pathology of otitis media
I. Laryng. Otol., London, 69 (1955) 588-601

GRUBER: Das Cholesteatom im Gehörgang
Allg. Wiener Med. Zeitg. Heft 31 und 33 (1862)

GRÜNINGER, G.: Über den Einfluß von Reizsubstanzen auf das Plattenepithel des äußeren Gehörganges und des Trommelfelles beim Kaninchen
Inaug. Diss., Tübingen (1977)

HABERMANN, J.: Zur Entstehung des Cholesteatoms des Mittelohres
Archiv f. Ohr.hk. 27 (1889) 42 - 50

HAGER: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis (1977)

KIESSELBACH, W.: Zur pathologischen Anatomie der Ohrpolypen
Archiv f. Ohr.hk. 26 (1888) 249 - 250

KOBRAK, F.: Praktische Ohrenheilkunde für Ärzte
Fachbücher für Ärzte Band IV
Springer, Berlin (1918) 56

KÖRNER, O.: Lehrbuch der Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkrankh.
Bergmann, Wiesbaden (1914)

KÜSTER: Dtsch. med. Wschr. (1889) 10 - 13

LANGE, W.: Über die Entstehung der Mittelohrcholesteatome
Zschr. Hals-Nas.-Ohr.hk. 11 (1925) 250-271

Zur Pathologie der Mittelohrcholesteatome
Klin. Wschr. Jahrgang 4, 16 (1925) 787

Tiefeingezogene Membrana flaccida und Cholest.
Zschr. Hals-Nas.-Ohr.hk. 30 (1932) 575-582

Ist das Cholesteatom ein Tumor?
HNO-Wegweiser 2 (1951) 337 - 339

LANGNICKEL, R. et al.: Experimentelle Untersuchungen zur quantitativen Resorption von drei Gelatineschwammpräparaten in der Bulla des Meerschweinchens
Arch. Otorhinolaryng. 221 (1978) 243-254

LINDSAY, J.R.: Cholesteatome associated with an isolated perforation in Shrapnell's membrane
Arch. Otolaryng., Chicago, 20 (1934) 47-56
s. auch unter FERNANDEZ, C.

LINCK, A.: Das Cholesteatom des Schläfenbeins
Bergmann, Wiesbaden (1914)

LINK, R.: Zur Morphogenese des knöchernen Gehörganges
Zschr. Laryng. 31 (1952) 289 - 295

LUCAE, A.: Beiträge zur Kenntnis der Perlgeschwulst des Felsenbeines
Archiv. f. Ohr.hk. 7 (1873) 255 - 279

MANASSE, P.: Das Cholesteatom des Mittelohres bzw. des Felsenbeines. Hdb. der patholog. Anatomie des menschl. Ohres. Manasse, Grünberg, Lange
Bergmann, Wiesbaden (1917) 64 - 83

MARX, H.: Kurzes Handbuch der Ohrenheilkunde
Fischer, Jena (1938)

MAYER, O.: Entstehung der Atticcholesteatome
Acta oto-laryng., Stockholm, 14 (1930) 242-248

McCABE, B.F., SADE, J., ABRAMSON, M.: Cholesteatoma
First international conference
Aesculapius Publishing Company
Birmingham, Alabama, USA (1977)

McDONALD, J.: s. unter BEGLEY, J.

MIKULICZ, J.: Beiträge zur Genese der Dermoide am Kopf
Wien. med. Wschr. 39 (1876)

MÜLLER, J.: Über den feineren Bau der krankhaften Geschwülste
Berlin (1838)

NOGUCHI, M.: Experimentelle Studien über Cholesteatome des Ohres
II. Mitt.: Versuch von Autotransplantation des Epithels des äußeren Gehörganges in die Paukenhöhle
Ausz. Z. Otolog. 42, Tokio
Dt. Zus.fassung 90 (1936)

OHTA, T.: Production of epithelioma in the outer auditory canal of rabbits by 3 - 4 Benzpyrene
Zschr. Otol., Tokio, 46 (1940) 107

OLTERSDORF, U.: Das Gehörgangscholesteatom und seine Deutung
Arch. Ohr-Nas.-Kehlk.hk. 169 (1956) 420-426

PAPPENHEIM: Wochenschr. f. d. ges. Heilkunde (1839)

POLITZER, A.: Lehrbuch der Ohrenheilkunde
Ferd. Enke Verlag, Stuttgart (1901)

RÜEDI, L.: Über die Entstehung, die klinische Bedeutung und die Behandlung der oben randständigen kleinen Trommelfell-Perforation
Pract. Oto-rhino-laryng., Basel, 10 (1948) 613

Cholesteatomformation in the middle-ear in animal experiments
Acta oto-laryng., Stockholm, 50 (1959) 233-242

Pathogenese des Cholesteatoms
Pract. Oto-rhino-laryng., Basel, 33 (1971) 291

SADE, J.: s. unter McCabe, B.F.

SALENBAUCH, N.: Experimentelle Untersuchungen zur quantitativen Resorption von drei Gelatineschwammpräparaten in In-Vitro und Vivo-Versuchen
Inaug. Diss., Tübingen (1977)

SCHRAMM, U.: Die formale und kausale Genese des Gehörgangscholesteatoms
Inaug. Diss., Tübingen (1960)

SCHRÖER, R.: Die Bedeutung histomorphologischer Besonderheiten am fetalen äußeren Gehörgang für die Genese des Mittelohrcholesteatoms
Arch. Ohr-Nas.-Kehlk.hk. 169 (1956) 426-428

Entwicklungsgeschichte und experimentelle Untersuchungen zur Genese des Mittelohrcholesteatoms
Arch. Ohr-Nas.-Kehlk.hk. 170 (1957) 265-316

SCHRÖER, R.: Tierexperimentelle Studien zu genetischen Problemen des Mittelohrcholesteatoms
Zschr. Laryng. 41 (1962) 104 - 108

SCHWARTZE, H.: Cholesteatoma verum squamae ossis temporum
Archiv f. Ohr.hk. 41 (1896) 207 - 208

SCHWARZ, M.: Familiäre Shrapnelleinsenkung. Zugleich ein Beitrag zur Genese des primären Cholesteatoms
Hals-Nas.-Ohr.-Arzt 31, Erbbl.H. 2/3 (1940) 11 - 21

Das Ohrcholesteatom
Zschr. Laryng. 41 (1962) 83 - 98

Ein typisch pathisch-papilläres Wachstum des Plattenepithels als Ursache der Cholesteatomentwicklung
Arch.Ohr-Nas.-Kehlk.hk. 181 (1962) 1 - 8

Entstehung und Verlaufsformen des Mittelohrcholesteatoms
Zschr. Laryng. 41 (1962) 518 - 528

Kausalfaktoren der Cholesteatomgenese
Acta oto-laryng., Stockholm, 56 (1963) 197 - 203

Das Cholesteatom im Gehörgang und im Mittelohr
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1966)

SERCER, A. et ZDRAVEV, P.: Le problème du cholestéatome de l'oreille
Les Ann. d'Oto-laryng., Paris, 70 (1953) 689 - 711

STEURER, O.: Zur Pathogenese der Mittelohrcholesteatome
Zschr. Hals-Ohr.hk. 24 (1929) 402 - 415

Über das Cholesteatom des Mittelohres
HNO-Wegweiser 3 (1952) 219 - 220

TADAKI, Y.: Über den Einfluß des in den Mittelohrraum eingespritzten Steinkohlenteeres auf das Gehörorgan der Kaninchen
Mitt. med. Akad. Kioto 6 (1932) 188
Dt. Zus.fass. (1932) 378

TEMESREKASI, D.: Zentrale Perforation und Cholesteatom
Pract. oto-rhino-laryng., Basel, 17 (1955) 271

TOYNBEE, J.: Molluscum contagiosum
Med. Gaz., London (1850)

VIRCHOW, R.: Über Perlgeschwülste
Virchows Arch. path. Anat. VIII (1855) 371

WEINGUT, N.: Die Resorption eines Kollagenschwammpräparates und eines Gelatineschwammpräparates im Mittelohr beim Kaninchen
Inaug. Diss., Tübingen (1980)

WENDT, H.: Desquamative Entzündung des Mittelohres ("Cholesteatom des Felsenbeines")
Archiv f. Ohr.hk. 9 (1875) 122 - 124

Über ein endotheliales Cholesteatom des Trommelfelles nebst Bemerkungen zur Histologie der Eigenschicht
Arch. Ohr-Nas.-Kehlk.hk. (1875) 281-283

WILLIAMS, H.: s. unter Begley, J.

WITTMAACK, K.: Henke-Lubarsch: Handbuch der spez. pathol. Anatomie und Histologie Bd XII Gehörorgan
Springer, Berlin (1926)

Cholesteatombildung, Pneumatisation und Pneumatisationslehre
Arch. Ohr-Nas.-Kehlk.hk. 125 (1930) 218-234

Wie entsteht ein genuines Cholesteatom?
Arch. Ohr-Nas.-Kehlk.hk. 137 (1933) 306-332

WREDEN, F.: Arch. f. Augen- u. Ohrenhk. 3 (1874) 91

Herrn Professor Dr. E. Steinbach danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Beratung und Unterstützung.

Herrn. Dr. H. Heumann danke ich für die sorgfältige Betreuung beim tierexperimentellen Teil meiner Arbeit.

Lebenslauf

Am 12.11.1949 wurde ich, Werner Metlitzky, in Burghausen an der Salzach als Sohn des Friseurs Kurt Metlitzky und seiner Frau Marianne, geb. Himpsl, geboren.

1956 - 1960	Besuch der Westend-Volksschule in Luwigshafen am Rhein.
1960 - 1970	Besuch des Aventinus-Gymnasiums in Burghausen mit Abiturabschluß
1970 - 1972	Praktikum in der Robert-Koch-Apotheke in Burghausen mit Vorexamen.
1972 - 1974	Zivildienst im Altenheim Brughausen
1974 - 1976	Studium der Erziehungswissenschaften in Eichstätt und München
1976 - 1981	Stdium der Zahnmedizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen

Zahnmedizinisches Staatsexamen am 15.06.1981 in Tübingen.

1981 - 1983	Tätigkeit als Assistenzzahnarzt in Planegg
1982	Heirat mit Susanne Safferthal und Geburt des Sohnes Moritz.